

Contribution à l'étude
du métabolisme
du myocarde
Applications thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1964.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Claude PROY

Né le 25 Décembre 1938, à LES LILAS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU METABOLISME DU MYOCARDE
APPLICATIONS THERAPEUTIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude
du métabolisme
du myocarde
Applications thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Claude PROY

Né le 25 Décembre 1938, à LES LILAS (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

14 chaires

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne ..	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Microbiologie, Immunologie, Maladies contagieuses, Police sani- taire	JOUBERT
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BUSSIERAS, FERNEY, RUCKEBUSCH, OUDAR, Agrégés.
MM. LAPRAS, LE NIHOUANNEN, VAN HAVERBEKE,
JEAN-BLAIN Claude, CHANTEGRELET.

ASSISTANTS

MM. BLAVIGNAC, PROY, VERINE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur R. FROMENT, de la Faculté de Médecine.

Premier Assesseur : Monsieur le Professeur R. FLORIOT, de l'Ecole Vétérinaire.

Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur Ph. COTTEREAU de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES BONS PARENTS

Pour tous les soucis qu'ils se sont
faits et avec l'expression de ma filiale
reconnaissance.

A MA SŒUR

Avec tous mes vœux de bonheur.



A MA FEMME

Qui m'a toujours si bien conseillé
et épaulé, en gage de mon amour,
Je lui dois tant.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A Monsieur le Professeur R. FROMENT

Qui a bien voulu s'intéresser à
notre travail et accepter la présidence
de notre jury.

Nous connaissons et apprécions ses
remarquables travaux et lui présen-
tons nos hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur R. FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Nous apprécions beaucoup ses qualités d'humaniste et d'homme de science.

Il nous a fourni l'idée et tous les éléments de cette étude et a bien voulu nous accueillir dans son service.

Cette thèse est un trop faible témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Ph. COTTEREAU

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre profonde admiration pour la distinction de son esprit et de son œuvre. Nous l'assurons de notre gratitude pour la part déjà grande qu'il a prise, avec Monsieur le Professeur Florio, dans notre formation médico-scientifique et pédagogique.

A Monsieur le Docteur M. LAPRAS

Chef de Travaux à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Tout au long de l'élaboration de cette thèse, il n'a ménagé ni son temps ni sa peine pour nous guider de ses précieux conseils, nous encourager et nous réconforter.

Qu'il en soit ici vivement remercié.

A NOS MAITRES

DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

« Même si le métabolisme du myocarde semble encore un peu spéculatif aujourd'hui, il a bien des raisons de ne certainement plus l'être demain. »

(LABADIE, 1964.)

INTRODUCTION

Le cœur est un muscle. Certes, ce muscle se repose autant qu'il travaille. Mais il ne cesse jamais son activité, de la vie intra-utérine jusqu'à l'article de la mort.

Le métabolisme du myocarde est l'ensemble des transformations biochimiques productrices d'énergie qui permettent la contraction de la fibre myocardique, et partant, l'entretien de la circulation.

Toutes les transformations biochimiques sont dues à des diastases spécifiques (Dubuisson, 1950). Si l'une de ces diastases — ou un élément indispensable à son activation — est en quantité insuffisante, la vie cellulaire devient déficiente. Quand évolue un dysfonctionnement du métabolisme cardiaque (secondaire à des troubles métaboliques portant sur la transformation biochimique des nutriments, ou découlant d'un trouble de l'interaction des électrolytes, des vitamines ou des hormones), la myocardose ou myopathie cardiaque s'installe.

Les cliniciens de l'homme rangent dans ce groupe la cardiomégalie glycogénique, l'amyloïdose du cœur, la xanthomatose héréditaire, le cœur des obèses, celui des hémochromatoses, celui du syndrome endocrino-hépatorenal, la détermination myocardique de la maladie de Von Gierke.

Initialement, la myocardose est une altération myocardique fonctionnelle et réversible. Elle peut, par la suite, verser dans la pathologie organique et aboutir à ce qu'il est d'usage d'appeler le « cœur sénile ».

« Le système cardio-vasculaire du vieillard peut être entièrement normal, avec un pouls bien frappé, ample, une contractibilité cardiaque physiologique, une courbe électrique bien voltée », contrairement à l'opinion de Girard qui dit que le cœur sénile est toujours en état d'insuffisance coronarienne (raison pour laquelle il faut utiliser la Visnadine [N.D.]).

On admet généralement une réduction modérée du débit cardiaque et un temps de circulation allongé en harmonie avec une diminution des échanges et du métabolisme basal.

Il existe un équilibre précaire entre le ralentissement du débit sanguin et la fragilité du récepteur à l'anoxie.

L'examen du sujet âgé met parfois en évidence une rigidité et une fragilité des gros troncs, une transformation fibreuse des tissus pulmonaire, hépatique et encéphalique.

Les muqueuses sont cyanosées. La respiration dyspnéique.

Le poulx est tendu, peu marqué, signant une tension artérielle élevée, ou très difficile à palper.

Le choc précordial voit son intensité diminuer et son étendue augmenter.

A l'auscultation, les troubles du rythme sont fréquents, avec disparition complète de l'arythmie respiratoire physiologique chez le chien, parfois flutter auriculaire, bouffées de fibrillations, arythmie ventriculaire associée à une insuffisance cardiaque.

L'intensité des bruits est diminuée. Parfois, on entend un souffle fonctionnel d'éjection aortique.

L'électrocardiogramme nous montre des anomalies mineures, depuis la simple réduction de voltage, jusqu'au tracé d'hypertrophie ventriculaire ou de bloc de branche (par sclérose dystrophique).

On soupçonne un trouble du métabolisme des électrolytes : calcium, sodium, magnésium. La crase sanguine est peu perturbée.

Sur un plan biologique, le trouble du métabolisme des protides se traduit par une diminution de l'anabolisme.

Les lipides s'accumulent, bien que les rapports du cholestérol total et du cholestérol estérifié soient souvent normaux.

A jeun, la glycémie serait supérieure à la normale de l'adulte.

Le vieillissement et la dénutrition de la fibre sont des facteurs importants d'hypertrophie, puis de dilatation et d'insuffisance cardiaque, même s'il n'existe pas de lésion athéromateuse coronarienne, comme c'est presque toujours le cas chez le chien. Si celle-ci existe, l'épaississement pariétal porte sur la média et ne réduit pas la lumière des vaisseaux.

En relation directe avec le vieillissement, les modalités des troubles métaboliques sont représentées surtout chez nos animaux domestiques par l'hypertrophie et la dilatation cardiaques avec signes de stase. On ne voit pas d'altération coronarienne, ni de lésion ischémique à l'autopsie.

Ce terme de *Myocardose* caractérise, pour le mieux, la nature de l'affection. On peut le séparer du terme de « myocardite chronique », caractérisée par la sclérose du myocarde, l'hypertrophie du ventricule et des signes d'insuffisance cardiaque progressive.

Dans la myocardie (Laubry et Walser), on observe une insuffisance cardiaque fonctionnelle, à prédominance ventriculaire gauche, sans lésion valvulaire, vasculaire, ou myocardique. Quelquefois, il y a exceptionnellement des lésions myocardiques interstitielles, non inflammatoires, dystrophiques, sous la forme de gros cœurs d'origine indéterminée chez des sujets jeunes. Peut-être y a-t-il, là aussi, intervention d'un facteur génétique portant sur les conditions métaboliques de la contraction myocardique (Froment).

Si l'on connaît mieux la perturbation biochimique qui conditionne la symptomatologie, on doit pouvoir acquérir des moyens plus rationnels de l'influencer, réduire la part d'empirisme, et rendre la thérapeutique plus efficace.

En effet, à l'heure actuelle, pour redresser les équilibres compromis par telle agression ou telle déviation, le clinicien est tenté d'opposer la médication stimulante ou freinatrice adéquate. Le clavier thérapeutique dont il dispose est ample et précis ; malheureusement, cette conception conduit parfois à des contre-sens, qui, non seulement exposent à de complets échecs, mais aussi à des effets d'aggravation.

Par exemple : vouloir faire sécréter à un foie largement lésé des éléments biliaires par des cholérétiques à très fortes doses ;

— vouloir rétablir le débit urinaire en prescrivant de puissants diurétiques, alors qu'un processus de néphrite aiguë met les reins dans l'incapacité de répondre ;

— utiliser un tonicardiaque, comme la digitaline, sur un cœur fatigué et qui « décompense » ;

dans tous ces cas, c'est demander à ces organes un effort analogue à celui « d'un coureur exténué qu'on oblige à courir un 100 mètres » (Florio).

Une nouvelle orientation thérapeutique se dessine donc. Etayée sur la physiologie à laquelle elle doit ses lettres de créance, cette thérapeutique métabolique agit, en fait, sur un plan physiopathologique, et pathogénique, c'est-à-dire dans des conditions de réceptivité qui sont très différentes.

On souhaite utiliser en cardiologie un agent thérapeutique en sachant à quel niveau de la « machine métabolique » il agit, et quel processus enzymatique il active ou inhibe.

Dans un premier temps, l'expérimentation pharmacologique sur le myocarde isolé ou perfusé conduit à décrire, après Laborit, une structure spécifique à ce tissu.

Une fois cette structure admise, on précise le niveau et le mécanisme d'action des principaux agents pharmacologiques utilisés en cardiologie, et on essaie d'apporter au myocarde fatigué, les éléments de toutes sortes — nutritifs, ioniques, vitaminiques, enzymatiques, hormonaux — qui lui manquent pour rétablir son fonctionnement harmonieux et continu.

En médecine vétérinaire, la meilleure illustration de ce « mouvement thérapeutique » est le traitement actuel de « la myopathie-dyspnée des veaux de lait ». Selon l'Ecole lyonnaise (Florio, Cottereau...), cette affection semble relever d'une lésion biochimique consécutive à un trouble du métabolisme glucide-protide de la fibre musculaire, conditionnant une anoxie tissulaire rapide.

Les symptômes cardiaques observés signent une myocardite qui peut être à sa phase de début (avec des bruits simplement assourdis) ou au stade de décompensation (avec souffles et dédoublements).

On observe en même temps une toux sèche, sans rappel, d'origine cardiaque par répercussion de l'insuffisance cardiaque sur le poumon, avec œdème au niveau de cet organe. L'autopsie montre un cœur parfois dilaté, souvent de volume normal. Le myocarde présente des lésions de dégénérescence sur le ventricule gauche surtout. Microscopiquement, le myo-

carde est atteint de dégénérescence granulo-graisseuse et de myolyse par nécrose. Ces lésions ne semblent pas inflammatoires.

Le traitement à base d'adénosine-tri-phosphate, oligo-éléments et vitamines est efficace dans 80 % des cas (Cottureau).

CHAPITRE PREMIER

ASPECTS BIOCHIMIQUES DE LA CONTRACTION DU MUSCLE STRIE

Le fonctionnement du muscle squelettique est sous la dépendance de l'utilisation des glucides surtout.

Dans un premier temps, on assiste à la formation de Glucose-6-Phosphate, qui est transformé en acide pyruvique, en anaérobiose, ou en aérobie.

Puis l'acide pyruvique est dégradé en anaérobiose ou en aérobie, c'est-à-dire alors, suivant le cycle de Krebs, pièce maîtresse de la production d'énergie dans l'organisme et dans le cœur.

SECTION I

TRANSFORMATION DES HOLOSIDES EN ACIDE PYRUVIQUE

La transformation des holosides en acide pyruvique est, pour tous les êtres vivants, une unité métabolique entre la forme de réserve qu'est le glycogène et l'acide pyruvique.

L'élaboration du glycogène présente des variations suivant l'organisme considéré : les monogastriques libèrent des oses par hydrolyse, des diholosides, de l'amidon ou du glycogène, mais ne peuvent utiliser la cellulose.

Les polygastriques, grâce aux micro-organismes de leur rumen, réalisent une dégradation beaucoup plus poussée de tous les holosides, cellulose comprise. Cette dégradation conduit au méthane, aux acides carbonique, acétique, propionique et butyrique essentiellement.

Les oses ainsi obtenus chez les monogastriques et les acides acétique, propionique et butyrique, sont résorbés, trans-

portés par le sang, utilisés par les tissus, ou mis en réserve, sous forme de glycogène.

La biosynthèse du glycogène est facile à partir des oses. Les réactions sont les réactions inverses de celles qui seront décrites dans le catabolisme.

Chez les ruminants, elle se fait facilement à partir de l'acide propionique, difficilement à partir de l'acide acétique et butyrique qui, le plus souvent réagissent avec le Coenzyme A et sont ainsi directement utilisables sous forme d'acétyl-coenzyme A.

A) Formation du glucose - 6 - phosphate (ester de Robison)

Elle se fait par phosphorylation du glycogène et transphosphorylation du glucose.

Le glucose-6-phosphate ou ester de Robison est le substrat d'origine commun aux deux voies que nous décrirons : celle d'Embden-Meyerhof- Krebs et celle du « shunt » de l'hexose monophosphate ou voie oxydative directe (voie des pentoses).

Cet ester de Robison peut se former à partir du glucose ou à partir du Glucose-1-Phosphate (Ester des Cori).

1° A PARTIR DU GLUCOSE LIBRE.

Le glucose libre se trouve dans les liquides de l'organisme, et en particulier dans le sang, où sa teneur, la glycémie, variable selon les espèces, est de l'ordre du gramme par litre.

Grâce à une enzyme, une hexokinase, de nature holopectique, que l'on trouve dans de nombreux tissus, le glucose en présence d'acide adénosine triphosphorique (ou A.T.P.) et d'ions Mg, donne du G-6-P. et de l'A.D.P.

L'A.T.P. est un nucléotide, formé par la réunion d'une molécule d'adénine, de ribose, et de trois molécules d'acide phosphorique. Il possède, entre les molécules d'acide phosphorique, deux liaisons riches en énergie. Ces liaisons représentent une des formes de transport et de réserve de l'énergie.

Les réactions exothermiques qui libèrent de l'énergie provoquent la biosynthèse de l'A.T.P. tandis que les réactions qui consomment de l'énergie entraînent sa dégradation.

Une liaison riche en énergie de l'A.T.P. correspond environ à 8.000 calories, d'après les estimations les plus récentes. Certains cependant ont donné des chiffres plus élevés de 10.000 et même 14.000 calories.

Les bilans énergétiques de l'organisme consistent ainsi à faire le décompte des molécules d'A.T.P. consommées ou produites par une voie métabolique.

Ici, la phosphorylation d'une molécule de glucose entraîne la consommation d'une molécule d'A.T.P.

Le système enzymatique en cause nécessite la présence de Mg^{++} ionisé. Il pourra être bloqué par les composés qui se combinent avec ce métal, les fluors par exemple.

Il est aussi sous la dépendance d'une hormone, *l'insuline* qui active le système et facilite la transformation du glucose en G-6-P, ce qui se traduit par une baisse de la glycémie.

En effet, la réaction n'est pratiquement pas réversible. A l'équilibre, on a plus de 99 % de G-6-P.

La libération du glucose en G-6-P se réalise cependant dans le foie grâce à une phosphatase qui contribue, ainsi, à la régulation de la glycémie.

Donc, la transformation du glucose en Ester de Robison nécessite l'intervention d'une molécule d'A.T.P. et l'énergie produite n'est pas récupérée dans une liaison riche en énergie.

2° A PARTIR DU GLUCOSE-I-PHOSPHATE.

Le G-I-P est formé lui-même à partir du glycogène ou du galactose.

La réaction de transformation du G-I-P en G-6-P est catalysée par la glucophosphomutase, enzyme protéique qui possède une molécule d'acide phosphorique.

Le G-I-P se fixe par son atome de carbone n° 6 sur l'acide phosphorique de l'enzyme. La combinaison enzyme-substrat est bien évidente, puis le G-6-P est libéré.

a) Formation de G-I-P à partir du Glycogène.

Le G-I-P ou ester des Cori est en équilibre avec le glycogène grâce à un système enzymatique connu sous le nom de phosphorylase.

Il existe, en réalité deux phosphorylases, la phosphorylase

« a » qui est une protéine de poids moléculaire voisin de 500 000 et peut être dédoublée en deux molécules de phosphorylase « b ». Celles-ci sont plus actives, mais nécessitent, pour fonctionner, la présence d'acide adénosine-monophosphorique (ou A.M.P.) tandis que la phosphorylase « a » ne perd que 40 % de son activité en l'absence d'A.M.P.

A l'équilibre, la réaction catalysée par la phosphorylase est en faveur de la formation de G-I-P.

Le glucagon, hormone pancréatique de nature polypeptidique, sécrétée par le pancréas, favorise la réaction enzymatique et se comporte ainsi comme un hyperglycémiant.

b) *Formation de G-I-P à partir du galactose.*

Le nourrisson reçoit beaucoup de galactose dans son alimentation, sous forme de lactose hydrolysé dans l'intestin par une lactase en galactose. Sous l'effet de la galactokinase et en présence d'A.T.P., le galactose est transformé en G-I-P. Celui-ci réagit alors avec un nucléotide rattaché à une molécule de glucose : l'uridine-di-phospho-glucose.

Il y a échange entre la molécule de glucose et de galactose, grâce à l'Uridyl-Galactose-Phospho-transférase et formation de Glucose-I-Phosphate (G-I-P) et d'Uridine-di-phospho-galactose.

Grâce à un système enzymatique qui réalise l'isomérisation de —OH en 4 du galactose et qui s'appelle l'Uridine-Di-Phospho-Galactose-4-Epimérase, l'uridine-di-phospho-galactose est ensuite transformé en uridine-di-phospho-glucose qui peut se combiner à nouveau avec une molécule de G-I-P.

Chez le galactosémique (Reuss, Bernheim) exemple parfait de maladie par erreur congénitale du métabolisme, la transformation du galactose en galactose-I-phosphate se fait normalement, mais celui-ci s'accumule dans l'organisme par suite d'un déficit en galactose-I-phosphate-uridyl-transférase, appelée galacto-transférase. Ce métabolite devient une substance nuisible et gêne les processus oxydatifs normaux des cellules. L'individu incapable d'utiliser le galactose meurt en l'absence de traitement. Il existe parfois une voie de dérivation du méta-

bolisme, passant par l'uridine-tri-phosphate, grâce à l'intégrité de la voie de l'uridine-di-phospho-galactose-4-épimérase.

La transformation du G-6-P en acide pyruvique peut se faire de deux façons différentes :

— Quand un catabolisme accéléré a nécessité une grosse consommation d'oxygène, l'oxygénation est réduite ou nulle. La transformation se fait en anaérobiose, selon la voie d'embden-Meyerhof et s'arrête aux dérivés tri-carbonés.

— En aérobiose, on a la voie des pentoses ou voie oxydative directe ou voie du shunt de l'hexose monophosphate.

Les deux voies ont le même substrat d'origine.

B) Voie anaérobie ou voie d'Embden-Meyerhof

Partant du G-6-P, elle aboutit à l'acide pyruvique au cours de processus n'exigeant pas la présence d'oxygène.

En présence d'oxygène, cette voie se poursuit par l'oxydation complète de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs et aboutit à la production de gaz carbonique et d'eau.

1° OBTENTION DE L'ESTER DE NEUBERG :

Le Glucose-6-Phosphate (ou Ester de Robison) est isomérisé en Fructose-6-Phosphate (ou Ester de Neuberg) grâce à l'hexose-phosphate-L-isomérase ou Phosphohéxomutase. L'isomérisation se fait entre les carbones n° 1 et n° 2. Les fonctions aldéhydique en 1 et alcool secondaire en 2 du glucose sont transformées en fonction alcool primaire en 1 et cétonique en 2 du fructose. La réaction est réversible.

De l'ester de Robison, forme pyranique stable, on passe à l'Ester de Neuberg, forme furanique instable. L'ester de Neuberg peut aussi se former directement à partir du fructose grâce à l'hexokinase en présence d'A.T.P. et de Magnésium ionisé.

2° OBTENTION DE L'ESTER DE HARDEN ET YOUNG.

Le Fructose-6-Phosphate est phosphorylé sur son atome de carbone n° 1 grâce à la fructo-phospho-kinase, ou transphory-

lase, qui nécessite pour cela la transformation d'une molécule d'A.T.P. en A.D.P.

On obtient le Fructose-1-6-Diphosphate ou Ester de Harden et Young qui est un hexose diphosphorique.

La réaction est pratiquement irréversible. L'énergie produite par la transformation d'A.T.P. en A.D.P. n'est pas récupérée dans une liaison riche en énergie. Le premier stade de la dégradation du glycogène amène un déficit organique correspondant à la perte d'une liaison riche en énergie par molécule de glucose. La dégradation à partir du glucose est deux fois plus « déficitaire ».

3° SCISSION DE L'HEXOSE DIPHOSPHATE EN DEUX TRIOSES PHOSPHATES.

L'ester de Harden et Young est décomposé grâce à l'aldolase par une réaction inverse d'aldolisation entre les atomes de carbone n° 3 et n° 4.

L'aldolisation provoque la formation de deux fonctions alcooliques secondaires par condensation d'une fonction aldéhydrique et d'une fonction alcool secondaire placées en bout de chaîne. Ici, c'est l'inverse qui se produit, la molécule de six carbones se divise en deux molécules de trois carbones, possédant, l'une une fonction aldéhydrique terminale, l'autre une fonction alcool secondaire.

On obtient deux triose-phosphates isomères transformables l'un en l'autre grâce à l'isomérase :

— La phosphodioxyacétone (P.D.O.A.) pour 96,5 % ;

— le phospho-3-glycéraldéhyde pour 3,5 % seulement sous l'influence de la zymohexase. C'est le seul susceptible d'entrer dans la voie catabolique. Ce faisant, l'équilibre 96,5-3,5 est rompu. La transformation d'une quantité de phosphodioxyacétone en phospho-glycéraldéhyde le rétablit. Finalement, toute la P.D.O.A. est transformée.

4° OXYDORÉDUCTION PHOSPHORYLANTE DU PHOSPHO-3-GLYCÉRALDÉHYDE.

Celui-ci par une réaction de déshydrogénation phosphorylante donne l'acide phospho-3-glycérique (d'après Polonovski et coll.).

a) Il est soumis à l'action de la phospho-glycéraldéhyde-déhydrase dont le site réactionnel est représenté par le groupement thiol (HS-enz.). Tous les réactifs qui se fixent sur les groupements thiols des protéines (mercure, cuivre, dérivés arsénieux, acide para-chloro-mercuribenzoïque, acide mono-iodacétique) inhibent la réaction enzymatique.

Cette enzyme crée une fonction alcool secondaire en se fixant sur le groupement aldéhyde.

b) Ce groupement est alors déshydrogéné grâce au co-enzyme de la glycérophosphate-oxydase, co-enzyme à base de Diphospho-Pyridine-Nucléotide (D.P.N.) encore appelé Nicotinamide-Adénine-Di-Nucléotide (N.A.D.).

Ce N.A.D. se forme à partir de la nicotinamide ou vitamine PP qui appartient au groupe des vitamines hydro-solubles. C'est une grosse molécule dans laquelle on trouve successivement nicotinamide, ribose et adénine.

Le D.P.N. ou N.A.D. est un transporteur d'hydrogène. L'hydrogène se fixe sur le cycle pyriduvique de la nicotinamide. La forme oxydée est désignée par D.P.N. ou N.A.D. ; la forme réduite par D.P.N. H. 2 ou N.A.D.H. 2.

Le D.P.N. en déshydrogénant le complexe glycéraldéhyde-phosphate-apoenzyme, se transforme en D.P.N.H. 2. Il apparaît ainsi une liaison riche en énergie.

Grâce à cette liaison, le complexe glycéraldéhyde réagit sur une molécule d'acide phosphorique minéral pour donner de l'acide di-phospho-1-3-glycérique.

L'acide phosphorique minéral prend la place de l'enzyme qui se trouve régénérée.

La liaison riche en énergie est emmagasinée dans l'acide di-phospho-1-3-glycérique sous forme d'une liaison anhydride d'acide.

Par une réaction de transphosphorylation, l'acide di-phospho-1-3-glycérique réagit sur l'A.D.P. en lui cédant sa liaison énergétique. Cela donne l'acide phospho-3-glycérique et une molécule d'A.T.P. Une liaison énergétiquement forte est ainsi créée.

5° PASSAGE DE L'ACIDE PHOSPHO-3-GLYCÉRIQUE A L'ACIDE PYRUVIQUE :

L'acide phospho-3-glycérique est isomérisé par l'acide glycérique-phospho-isomérase en acide 2-phospho-glycérique qui est déshydraté par un système enzymatique particulier : l'énolase.

L'énolase provoque la formation d'acide éinolpyruvique-2-phosphate et d'une molécule d'eau. La déshydratation modifie la répartition des énergies de liaison.

L'acide phospho-2-énol-pyruvique possède une liaison riche en énergie.

Il se fixe sur l'A.D.P. qui se transforme en A.T.P. tandis qu'apparaît l'acide éinol-pyruvique, isomère de *l'acide pyruvique*. Là encore, une liaison riche en énergie se trouve formée.

L'énolase nécessite la présence d'ions Mg^{++} . Elle est inhibée par les fluorures, comme l'hexokinase.

En conséquence, dans un prélèvement de sang en vue de déterminer la glycémie, on ajoute des fluors pour bloquer les réactions de dégradation du glucose, qui provoquent la baisse de son taux sanguin.

Le bilan de la dégradation d'une molécule de glucose par la voie d'Embden-Meyerhof se traduit par l'utilisation de :

2 molécules d'acide pyruvique,

2 molécules de D.P.N. H_2 ,

2 molécules d'A.T.P. (4 formées mais 2 consommées).

Cette voie qui se réalise en anaérobiose aboutit, comme celle de Krebs, à l'ionisation des molécules d'hydrogène du glucose-6-phosphate, d'où la synthèse, par le mécanisme des oxydations phosphorylantes, d'A.T.P. nécessaire à tous les processus de libération d'énergie.

C) Voie aérobie ou voie des pentoses ou voie de Warburg, Horecker, Lipmann, Dickens.

Par cette voie, totalement indépendante, le glucose-6-phosphate est oxydé directement.

Différents systèmes enzymatiques interviennent qui ont pour coenzyme le T.P.N. (triphospho-pyridine-nucléotide) ou N.A.D.P. (nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate) et qui font subir deux déshydrogénations consécutives au G.-6-P.

Le T.P.N. a une structure très voisine du D.P.N. Il dérive aussi de la nicotinamide mais possède seulement une molécule d'acide phosphorique de plus que le D.P.N. accrochée à un atome de carbone n° 2 du ribose voisin de la nicotinamide. C'est aussi une coenzyme qui intervient dans les oxydo-réductions, comme transporteur d'hydrogène. Il intervient dans les systèmes enzymatiques différents du T.P.N. Les systèmes qui peuvent fonctionner avec les deux coenzymes sont rares.

Le glucose-6-phosphate est d'abord transformé en gluconolactone qui est en équilibre avec l'acide gluconique.

L'acide gluconique est ensuite déshydrogéné par le deuxième système enzymatique à T.P.N. sur l'atome de carbone n° 3, pour donner un acide bêta-cétonique qui se décarboxyle aussitôt en ribulose-5-phosphate.

Ce pentose subit soit une isomérisation catalysée par la ribose-phosphate-isomérase, qui donne après formation d'une forme énolique, le ribose-5-phosphate soit une épimérisation, catalysée par la ribose-phosphate-épimérase, donnant le xylulose-5-phosphate.

Les deux riboses ainsi obtenus subissent une réaction de transcétolisation.

La chaîne du xylulose-5-phosphate se rompt entre les carbones n° 2 et n° 3. Les fonctions cétoniques et alcool secondaire portées par la chaîne donnent deux fonctions aldéhydiques terminales par une réaction inverse d'une réaction de céto-lisation.

Il se forme ainsi une molécule d'aldéhyde-glycérique-3-phosphate et une molécule d'aldéhyde glycolique qui va réagir par son extrémité aldéhydique sur l'extrémité aldéhydique du ribose-5-phosphate : il y a céto-lisation et formation de sédoheptulose-7-phosphate.

La première réaction de transcétolisation transforme le ribose et le xylulose (oses en C5) en sédoheptulose (ose en C7) et aldéhyde glycérique (ose en C3).

Les transcétolases sont des enzymes que l'on trouve dans le cœur, surtout au niveau du tissu nodal, et qui auraient pour coenzyme la biotine et les ions Mg^{++} .

Entre les deux oses ainsi formés, une réaction de transaldolisation se produit.

Entre les atomes de carbone n° 3 et n° 4 du sédoheptulose-7-phosphate a lieu une réaction inverse d'aldolisation. Il se forme de l'érythrose-4-phosphate et de la dihydroxyacétone.

Celle-ci réagit sur l'aldéhyde-glycérique-3-phosphate et par réaction d'aldolisation, donne du fructose-6-phosphate.

L'érythrose-4-phosphate formé peut réagir avec le xylulose-5-phosphate par une réaction de transcétolisation. Le xylulose-5-phosphate, en effet, donne de l'aldéhyde glycérique et de l'aldéhyde glycolique qui réagit sur l'érythrose-4-phosphate pour donner du fructose-6-phosphate.

En fin de compte, une molécule de ribose-5-phosphate et deux molécules de xylulose-5-P. se sont transformées en deux molécules de fructose-6-P. et une molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate qui sont des intermédiaires de la voie d'Embden-Meyerhof par laquelle elles sont dégradées.

Sur les trois molécules de glucose-6-phosphate qui ont servi à former les trois molécules de pentose-phosphate, il y a eu :

— Elimination précoce de gaz carbonique,

— Réduction de 6 molécules de T.P.N. en T.P.N.H. alors que dans le cycle de Krebs, le passage du pyruvate au malate oxyde le T.P.N.H. en T.P.N.

La voie des pentoses tire son importance de cette réaction de réduction. On ne connaît pas, dans l'organisme, à ce jour, d'autres systèmes enzymatiques qui réalisent cette transformation de T.P.N. en T.P.N.H.2.

Le T.P.N.H.2 est une coenzyme qui assure des fonctions importantes. Il est indispensable à la biosynthèse des acides gras, à partir de l'acétyl-coenzyme-A dans ce que l'on appelle l'hélice de Lynen. Il est indispensable pour toutes les réactions d'hydroxylation qui se font en présence de T.P.N.H.2 et d'oxygène moléculaire, conduisant aux hormones stéroïdiques sexuelles ou corticosurréaliennes. Pour l'hydroxylation de l'adrénaline et de la thyroxine, il est nécessaire, de même que pour la biosynthèse d'acides gras insaturés comme l'a montré Block.

Les réactions de transformation du glycéraldéhyde-3-P. en acide pyruvique sont communes aux deux voies métaboliques.

A côté de la réduction du T.P.N. la voie des pentoses permet la biosynthèse du ribose, constituant indispensable des nucléotiques (acides nucléiques) celle de l'érythrose-4-phosphate

à partir duquel les micro-organismes peuvent réaliser la biosynthèse des acides aminés aromatiques : phénylalanine et tyrosine.

Cette voie met en réserve, sur le N.A.D.P. qu'elle réduit en N.A.D.P.H.₂, l'hydrogène du Glucose-6-P. Elle abaisse le potentiel d'oxydo-réduction cellulaire, facteur essentiel de la réintégration du potassium dans la cellule (Kometiani 1960). Il en résulte une élévation du potentiel de repos par accroissement du rapport Ki/Ke. Elle n'est pas phosphorylante, et pour Laborit joue un rôle majeur au sein des structures cellulaires qui la possèdent, dans les processus de réintégration potassique et de repolarisation membranaire.

Laborit a fait de nombreux travaux pour déterminer l'importance des deux voies dans les différents tissus. Il distingue un type A dans lequel la voie des pentoses a une activité prédominante. Les phosphorylations ne paraissent assurées que par la glycolyse anaérobie (Embden-Meyerhof), le Krebs étant inexistant.

Dans le type B la voie des pentoses est absente, la voie « exergonique » exclusive.

Le type C a une structure équilibrée par une activité identique des deux voies.

L'oxydation du N.A.D.H.₂ engage le Glucose-6-Phosphate dans l'Embden-Meyerhof aux dépens de son utilisation dans la voie des pentoses.

Inversement, la réduction du N.A.D. pousse le G.-6-P. à s'engager dans la voie des pentoses.

Le comportement fonctionnel d'un organe est lié au rapport entre la valeur de l'équipement enzymatique d'une voie, sur celle de l'autre.

« Le G.-6-P. est le même à l'origine des deux voies métaboliques. Suivant l'équipement de l'une par rapport à l'autre, dans une structure cellulaire donnée, l'activité fonctionnelle de cette dernière s'oriente vers l'excitation mécanique ou vers l'inhibition » (Laborit).

SECTION II

Dégradation de l'acide pyruvique

La dégradation se réalise de façon très différente selon que la cellule qui est le siège de la réaction est en aérobiose ou en anaérobiose.

A) Dégradation en anaérobiose

En anaérobiose, l'acide pyruvique peut être transformé en acide lactique, en alcool, en acide acétique, en acide butyrique.

1° PASSAGE DE L'ACIDE PYRUVIQUE A L'ACIDE LACTIQUE :

La transformation de l'acide pyruvique en acide lactique se réalise par exemple, dans le muscle au travail.

Lors de la contraction musculaire, le muscle utilise d'abord l'A.T.P. disponible, qui est en faible quantité, puis le phosphagène, qui possède aussi des liaisons riches en énergie permettant la biosynthèse de nouvelles molécules d'A.T.P.

Si l'effort se poursuit, le glycogène, qui est en réserve dans le muscle, ou le glucose apporté par le sang, est dégradé pour fournir de l'énergie.

Le muscle qui travaille depuis un certain temps s'appauvrit en oxygène.

Il contracte une « dette d'oxygène » (Hill). Ce sont alors les voies de dégradation anaérobie qui jouent le rôle le plus important.

Ainsi, l'acide pyruvique est réduit en acide lactique par l'intermédiaire de la lactico-déshydrogénase ou déshydrogénase-lactique, qui a pour coenzyme le D.P.N.H.₂ formé au cours de la réaction de déshydrogénation phosphorylante du phosphoglycéraldéhyde.

La réaction de réduction en acide lactique est réversible. Son potentiel normal d'oxydo-réduction, c'est-à-dire le potentiel pour lequel la forme oxydée (acide pyruvique) a une concentration égale à la forme réduite (acide lactique), est de — 0,17 volts. Si le potentiel d'oxydo-réduction de la cellule est

plus bas, comme cela se passe pendant la contraction musculaire, où il est de $-0,20$ volts, c'est l'acide lactique qui est en quantité plus importante. Pour $-0,20$ volts, il y a environ dix fois plus d'acide lactique que d'acide pyruvique.

Au contraire, si le potentiel est de l'ordre de $-0,05$ V. comme cela se produit dans une cellule musculaire bien irriguée, il y a seulement une molécule d'acide lactique pour 10.000 molécules d'acide pyruvique.

L'acide lactique passe dans la circulation. Au niveau du rein, il est responsable de la lactacidurie. Dans le foie et le muscle, il sert à la resynthèse du glycogène et du glucose par l'intermédiaire de l'acide pyruvique, de l'acide oxalo-acétique, et de l'acide phospho-enol-pyruvique.

La dégradation du glucose en anaérobiose permet à la cellule d'avoir de l'énergie, très rapidement. Mais elle ne libère qu'une partie de l'énergie. L'autre partie ne peut être libérée qu'en aérobie après réoxydation de l'acide lactique en acide pyruvique.

2° PASSAGE DE L'ACIDE PYRUVIQUE A L'ACÉTALDÉHYDE.

Il se fait par décarboxylation de l'acide pyruvique grâce à une carboxylase (Neuberg) composée d'une apoenzyme protéique et d'une coenzyme, la cocarboxylase identifiée par Lohmann à l'ester pyrophosphorique de la thiamine ou vitamine B1.

Dans le sang de pigeons carencés en vitamine B1, il y a augmentation de l'acide pyruvique. Le tissu cérébral de pigeon carencé consomme beaucoup moins d'oxygène en présence d'acide pyruvique ou lactique que le tissu cérébral de pigeon normal. Il y a « lésion biochimique » supprimée par l'addition de thiamine (catatorulin-test).

B) Dégradation en aérobie - cycle de Krebs

Le cycle de Krebs élabore les substrats capables de subir l'action des déshydrogénases.

1° PASSAGE DE L'ACIDE PYRUVIQUE A L'ACIDE OXALO-ACÉTIQUE.

Par la réaction de Wood et Werkmann, l'acide pyruvique donne l'acide oxalo-acétique.

2° FORMATION D'ACIDE ISOCITRIQUE.

L'acide oxalo-acétique et l'acétyl-coenzyme A se combinent grâce à l'enzyme condensante, isolée par Ochoa, pour former l'acide citrique (C6). Cet acide est déshydraté, puis réhydraté pour donner l'acide isocitrique. La réaction est catalysée par l'aconitase, enzyme plus spécifique que la précédente. En effet, l'enzyme d'Ochoa ne fait pas de différence entre l'acétyl-coenzyme A et le fluoro-acétyl-coenzyme A, formé à partir de l'acide monofluoro-acétique utilisé comme raticide, tandis que l'aconitase différencie l'acide monofluorocitrique, formé de l'acide citrique ordinaire. Cet acide monofluorocitrique se fixe sur l'aconitase et bloque l'enzyme, qui ne peut l'isomériser. Le cycle de Krebs est alors bloqué. C'est la synthèse létale de Peters.

3° FORMATION D'ACIDE-ALPHA-CÉTOGLUTARIQUE

Par l'isocitricodéshydrogénase, qui a pour coenzyme le D.P.N., l'acide isocitrique est déshydrogéné. Un groupement carbonyle apparaît alors, qui provoque la décarboxylation de la fonction acide en bêta.

Le D.P.N. se transforme en D.P.N.H₂ en amenant 3 liaisons riches en énergie. Il y a formation d'acide alpha céto-glutarique.

4° PASSAGE AUX ACIDES DICARBOXYLIQUES A 4 CARBONES.

L'acide alpha céto-glutarique, qui est un acide alpha cétonique, subit une décarboxylation oxydative analogue à celle subie par l'acide pyruvique en présence de thiamine (vitamine PP), d'acide lipoïque, de coenzyme A et de D.P.N.

Il y a formation de succinyl-S-coenzyme A, de CO₂, et naissance d'une molécule de D.P.N.H₂, c'est-à-dire de 3 liaisons riches en énergie.

Le succinyl coenzyme A possède une liaison riche en énergie. Il peut réagir sur l'A.D.P. pour provoquer la formation d'une molécule d'A.T.P. et se transformer en acide succinique (C4) par déacylation.

Il peut aussi être utilisé dans d'autres réactions métaboliques, en particulier la biosynthèse de porphyrines, sous la forme d'acylcoenzyme A, à partir des acides butyriques.

L'acide succinique est déshydrogéné à son tour par la succinodéshydrogénase, système enzymatique qui a pour coenzyme le flavine-adénine-dinucléotide ou F.A.D. fortement lié à l'apoenzyme.

Le F.A.D. se forme à partir de la riboflavine ou Vitamine B2. La riboflavine est réunie à deux molécules d'acide phosphorique. La partie active de la molécule qui sert de transporteur d'hydrogène est le noyau iso-alloxazine de la vitamine B2.

Dans la formation de l'acide fumarique, le F.A.D. est réduit en F.A.D.H.2, stade plus avancé dans la chaîne respiratoire que le D.P.N.H.2, fournissant deux liaisons riches en énergie.

Par la fumarase, l'acide fumarique est ensuite hydraté et transformé en acide malique.

L'acide malique est déshydrogéné à son tour, grâce à la malicodéshydrogénase, ayant pour coenzyme le D.P.N. Celui-ci est réduit tandis que l'acide malique est oxydé en acide oxaloacétique et qu'il est provoqué trois liaisons riches en énergie.

L'acide pyruvique est ainsi complètement brûlé, au terme d'un certain nombre de réactions, catalysées par des systèmes enzymatiques *se trouvant tous dans les mitochondries* et appelés par Orein la cyclophorase.

BILAN DU CATABOLISME AEROBIE DE L'ACIDE PYRUVIQUE.

Il y a, à chaque « tour de roue » (Polonovski) :

- Formation de 3 molécules de gaz carbonique,
- Réduction de 4 D.P.N. en D.P.N.H.2,
- Réduction d'un F.A.D. en F.A.D.H.2,
- Formation d'une molécule d'A.T.P., forme de réserve de l'énergie dans l'organisme.

Le D.P.N. et le F.A.D. font partie avec les cytochromes d'un système de transporteurs d'hydrogène et d'électrons qui provoque la formation de molécules d'eau, à partir de l'oxygène moléculaire et de l'hydrogène, accompagnée d'une libération progressive d'énergie.

Szent-Gyorgi dit « la cellule a besoin de petite monnaie ».

Le vrai fournisseur de l'énergie, c'est l'hydrogène. Il cède son potentiel énergétique comme il le fait brutalement en s'unissant avec l'oxygène, pour former l'eau, mais ici d'une façon très ménagée, très progressive, par des passages successifs sur ces corps qui s'oxydent et se réduisent les uns les autres.

A chaque passage d'un corps à l'autre le potentiel énergétique de l'hydrogène s'amenuise ; l'hydrogène est sans énergie quand s'effectue la rencontre avec l'oxygène. Il est éliminé, sous forme d'eau.

L'oxygène est un transporteur, le dernier. Il est irremplaçable parce qu'il est le seul diffusible. Les autres sont fixés sur des protéines et sont inséparables des structures de la cellule, en particulier des mitochondries.

Les molécules d'A.T.P. sont produites grâce à un système permettant la « phosphorylation oxydative ». Il y a, à partir du D.P.N., transfert de l'hydrogène puis des électrons jusqu'à l'oxygène moléculaire, avec intervention des différents cytochromes, chromoprotéïdes tétrapyrroliques, découverts par Keilin en 1925, et qui ont la propriété de posséder au centre du groupement tétrapyrrolique de leur molécule un atome de Fer qui peut changer d'état d'oxydation (Ferreux bivalent réduit ou ferrique trivalent oxydé).

Le D.P.N.H.2 réduit le F.A.D., la réaction libère 10.000 calories environ, et permet la biosynthèse d'une molécule d'A.T.P.

Le F.A.D.H.2 réduit ensuite deux molécules de cytochrome B oxydé, possédant du fer trivalent.

CONCLUSION

Le métabolisme du muscle squelettique consiste en une multitude de réactions progressives, aérobies ou non, rendues possibles grâce à l'équipement enzymatique réuni dans les mitochondries (dans les parois ou dans la phase interne plus liquide).

La relation entre les différents systèmes est réalisée par des coenzymes peu liées à leur apoenzyme, et dont l'affinité varie, selon qu'elles sont sous forme réduite ou oxydée.

CHAPITRE II

BIOCHIMIE DE LA CONTRACTION DU MUSCLE CARDIAQUE

Analogies et différences

1. Les méthodes d'étude du métabolisme du cœur

L'étude peut se faire sur des coupes, des homogénats de tissu. Elle se fait surtout sur des préparations cœur-poumon, et sur le cœur in situ, arrêté ou non.

L'étude du métabolisme du cœur arrêté est nécessitée par le développement de la chirurgie cardiaque. De plus, pour les calculs de rendement du myocarde, il est obligatoire d'évaluer la consommation d'oxygène du cœur à l'arrêt. Gregg trouve que celle-ci correspond à 16 à 40 % de celle du cœur battant normalement. Les auteurs s'accordent sur les chiffres de 20 à 30 %.

Grâce à l'introduction d'un cathéter dans le sinus coronaire, et d'un autre, vers la valvule aortique, on peut analyser la teneur en différents nutriments (oxygène, pyruvate, lactate, glucose, corps cétoniques par exemple), du sang artériel, du perfusat coronaire, du sinus coronaire.

Sur le cœur battant in vivo ou isolé, et maintenu en survie selon une technique classique, comme celle de Langendorff, Bing et ses collaborateurs, comparent le sang artériel, et le sang veineux, prélevé par cathétérisme, au niveau du sinus coronaire. Le débit sanguin coronaire est mesuré aussi.

Selon Rayford, l'évaluation de la différence artério-veineuse d'oxygène, et celle du débit coronaire gauche constituent une mesure exacte du métabolisme ventriculaire gauche.

Lamarche et Tapin, sur cœur isolé de cobaye, prélevé en bloc et maintenu en survie, introduisent une canule en polyé-

thylène, sur le fragment d'aorte, en direction du cœur. Le vaisseau est lié de façon à respecter l'abouchement des artères coronaires. Le liquide, poussé à contre-courant par l'aorte, rencontre les sigmoïdes, et passe par les artères coronaires. Ils perfusent ainsi les coronaires et enregistrent le débit de ce système artériel et un mécanogramme de l'activité cardiaque.

Waddell et Hardmann ont décrit une méthode de mesure du pH sur cœur isolé.

2. Généralités

Au repos, la myofibrille comme le myocarde tout entier est polarisée. La face interne de sa membrane — notion physico-chimique aussi bien qu'anatomique — est le siège de charges électriques négatives. La face externe est recouverte de charges positives.

Il existe une concordance étroite entre le phénomène de polarisation, et l'existence de gradients électrolytiques de part et d'autre de cette membrane cellulaire. En particulier, le potassium est un électrolyte intracellulaire et le sodium essentiellement extra-cellulaire.

Au moment du passage de l'influx nerveux (qui a pour point de départ le nœud sinusal, puis se répand dans la musculature indifférenciée des oreillettes, gagne ensuite le nœud de Tawara d'où il suit le faisceau de His, divisé en deux branches, dans la cloison inter-ventriculaire), ces charges électriques disparaissent. La cellule est dépolarisée.

La dépolarisation entraîne l'effondrement des gradients sodique et potassique. Du sodium pénètre dans la cellule. Du potassium en sort.

Cette perturbation entraîne elle-même le transfert de l'énergie électrique sous forme d'énergie mécanique. En effet, elle provoque la combinaison de l'actine et de la myosine ce qui produit un raccourcissement de la myofibrille et, in toto, la contraction myocardique.

Quelques centièmes de seconde après, la cellule se repolarise lentement, suivant un phénomène actif vital demandant une source d'énergie.

Alors entre en jeu l'activité métabolique qui restaure l'état de repos.

Comme l'activité métabolique est continue et que la contraction musculaire est paroxystique, intermittente, un « réservoir énergétique » va emmagasiner de l'énergie et même la transporter sur le lieu de son utilisation. Il s'agit des liaisons phosphoriques « riches en énergie » c'est-à-dire de liaisons qui ne peuvent se réaliser qu'en absorbant un potentiel énergétique très important, mais peuvent aussi le restituer en se rompant. Dans le muscle, le phosphagène (ou phosphocréatine) et surtout l'A.T.P. (adénosine-tri-phosphate) les représentent.

Une liaison phosphorique correspond à 14.000 calories environ.

En pratique, c'est l'A.T.P. qui se décompose de façon sélective, sous l'influence de l'A.T.P. ase, système enzymatique inhibé par le calcium et activé par le magnésium, ou pour certains, déclenchés par l'existence de la myosine suivant le schéma :



Cette énergie serait transférée à la restauration des gradients.

L'énergie accumulée au sein de l'A.T.P. provient de l'hydrogène en général, et en particulier de toutes les transformations biochimiques à partir des glucides, lipides, protides, grâce aux phénomènes de la « déshydrogénation phosphorylante ». L'énergie cédée par l'hydrogène qui se libère d'un substrat est transférée sur des liaisons phosphorées. Elle permet à partir de l'A.D.P. et du phosphore minéral présents dans la cellule la resynthèse d'A.T.P. par combinaison de ces deux éléments grâce à l'énergie calorique libérée.

La reconstitution de l'A.T.P. s'opère rapidement à partir de la créatine-phosphate ou phosphagène. La synthèse de la créatine se fait au niveau du foie, à partir des acides aminés suivants : Arginine, Glycine et Méthionine.

Ainsi, l'A.T.P. est reformé à partir de l'A.D.P., grâce à l'énergie calorique libérée. L'A.T.P. est indispensable pour obtenir la contraction de l'actomyosine. Il donne une liaison phospho-énergétique à la créatine, pour former le phosphagène.

Le microscope électronique et d'autres procédés modernes d'exploration ont permis de pénétrer la structure intime du myocarde. Szent-Gyorgyi et Huxley, en particulier, ont donné des renseignements précis sur la nature, l'agencement et le comportement de ses formations contractiles élémentaires.

Kisch a montré l'abondance exceptionnelle des mitochondries, entre les myofibrilles de la cellule myocardique, 500 fois supérieure à celle de la fibre musculaire striée. Ces mitochondries forment des piliers ou des colonnes. Elles contiennent les enzymes du cycle de Krebs constituant le système cyclophorétique. Elles sont le lieu le plus important de tous les processus oxydatifs, par exemple l'oxydation du citrate, sans pour- tant que cette réaction soit accompagnée de phosphorylation (Gertler et Mancini).

Sur des écureuils en hibernation, Moreland a remarqué une augmentation des mitochondries myocardiques sans changement de taille. Ce phénomène peut être dû à un stockage d'enzymes phosphorylantes. L'adaptation à l'hypoxie peut aussi être à l'origine d'un changement métabolique dans les mitochondries.

Les étonnantes attitudes métaboliques du myocarde sont liées à cette richesse d'équipement enzymatique (Green et Goldberger).

Le noyau, lui aussi, a un rôle. Il contient tout l'A.D.N. de la cellule, important pour la synthèse spécifique des protéines par l'intermédiaire de l'A.R.N. (Brachet, Crick). L'A.D.N. pourrait servir pour la synthèse cellulaire du nucléotide qu'est l'A.T.P. Le noyau contient aussi des protéines (protamines, histones), de l'A.R.N. utilisé pour les synthèses cytoplasmiques, des lipides, des ions minéraux et les enzymes de la synthèse nucléaire et de la glycolyse. Chattergee a mis en évidence une activité succino-déhydrogénasique.

Pour Biro et Mühlrad, il n'y a aucune évidence pour que le nucléotide lié aux myofibrilles prenne part dans la transphorylation, associée à la contraction.

3. Métabolisme des glucides (fournisseurs d'énergie)

Les glucides constituent, bien sûr, des aliments de choix.

L'utilisation de nutriments hydrocarbonés par le myocarde est importante, bien qu'elle n'ait pas de caractère exclusif.

1° LE GLUCOSE :

L'effort augmente jusqu'à dix fois la consommation musculaire en glucose, tandis que le quotient respiratoire se rapproche de l'unité.

In vitro, sur cœur-poumon de chien, on a pu mesurer la consommation de glucose en mg, pour 100 grammes de cœur, et par heure. Cruickshank trouve 455 mg, Patterson et Starling 200 mg, Evans 70 mg (avec oxygénateur).

L'extraction du glucose par le cœur varie en fonction de la glycémie artérielle.

Dès que celle-ci vient à baisser au-dessous de 0,80 mg par litre, la consommation du myocarde se réduit.

Inversement, si la concentration artérielle en glucose s'élève, le muscle cardiaque se met à extraire du glucose en quantité plus importante. Après ingestion d'un repas à base d'hydrates de carbone, la relation entre l'extraction du glucose et la concentration en glucose de l'artère est fonction du logarithme de cette concentration (d'après Bing et coll.).

Pour une glycémie artérielle à 110 mg, l'extraction du glucose par le cœur est maximale.

Après une injection par voie endo-veineuse de solution glucosée, l'extraction du glucose augmente sans considération de la concentration du sang en glucose, probablement à cause de la diminution de la combustion des sources non hydrocarbonées.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'extraction du glucose par le cœur se situe au niveau de la normale ou légèrement au-dessus.

Bing a calculé le métabolisme aérobie du glucose, du lactate et du pyruvate, et l'a comparé au métabolisme total.

En favorisant la phosphorylation du glucose par l'insuline, combinée au glucose hypertonique, Laborit augmente l'amplitude contractile de l'oreillette isolée. Hackel dit que l'insuline facilite le transport du glucose dans les cellules myocardiques. La production augmentée d'épinéphrine participe peut-être à ce phénomène.

30 % de l'oxygène consommé par le myocarde est utilisé par les glucides. L'utilisation du glucose par le myocarde est augmentée après l'administration de Tolbutamide (Wittels et Hachez).

L'extraction myocardique des hydrates de carbone et le quotient respiratoire augmentent pendant l'anesthésie à l'éther du chien.

Alléla et ses collaborateurs ont trouvé une corrélation imparfaite entre le travail du cœur, et la consommation d'oxygène, donc le quotient respiratoire. Pour eux, la consommation du glucose exogène par le cœur est en relation avec son utilisation, et non avec son niveau sanguin, ou avec la consommation d'oxygène.

Les glucosides de la digitale accroissent légèrement le taux d'extraction de glucose et d'acide lactique.

Au cours de la glycolyse *in vitro* du globule rouge, à 37°C, en 24 heures, la concentration en A.T.P. subit une baisse considérable (Paysant et Wolff). Cette chute est en rapport avec une diminution de la concentration en glucose. Elle n'apparaît qu'à partir du moment où la glycémie tombe à une valeur voisine de 10 à 20 mg %. Le maintien de l'A.T.P. est sous la dépendance d'une concentration minimale en glucose plus que d'une quantité minimale.

L'addition de glucose, dès la récolte — à la dose de 0,4 à 0,5 g % — prévient la dégradation de l'A.T.P. Si celle-ci est réalisée, elle est sans action pour restaurer la concentration en A.T.P.

Rien n'est donc plus rationnel que de traiter les affections cardiaques par des injections de glucose, dans le torrent circulatoire, lequel amène directement au cœur l'aliment.

La méthode a été introduite en France par Enriquez, la technique mise au point par Ambard, dès 1918. Entre les mains de nombreux auteurs, et de Tête en particulier, la force con-

tractile du cœur a augmenté. Il faut faire passer 3 grammes de glucose par minute (Sédillot). Une réaction assez vive peut se produire que l'on peut enrayer par 1/2 à 1 mg d'adrénaline. L'injection est longue. Le mécanisme intime de l'amélioration obtenue est loin de faire l'unanimité (Joubert). Roche pense que tout est sous la dépendance des réactions endocriniennes dues à l'hyperglycémie passagère. Pour lui, l'endothélium des vaisseaux y participerait. La méthode réussit quand les toniques cardiaques classiques s'avèrent impuissants.

2° LE GLYCOGÈNE :

La carence en glycogène du myocarde a déterminé des accidents d'insuffisance cardiaque (Lutembacher).

Ce glycogène cardiaque est placé sous la dépendance de nombreux facteurs dont l'hormone somatotrope, qui augmente le stock glycogénique, et l'adrénaline glycogénolytique.

D'après Hazlewood, il n'y aurait pas de rapport entre le travail cardiaque et la mobilisation du glycogène. Pourquoi ? Parce que des substrats autres que des hydrates de carbone peuvent être employés.

3° LE LACTATE :

En l'absence de glucose, la fibre myocardique est capable d'utiliser, comme Himwick, Evans, Grande et Hsu l'ont montré, le lactate, grâce à l'activité de la lactique déshydrogénase travaillant dans le sens :

Lactate + NAD $\rightleftharpoons$ NADH₂ + acide pyruvique qui alimente ensuite le cycle tricarboxylique (Laborit) fournissant de l'énergie.

Le cœur de chien contient plus de lactate qu'aucune autre substance (Bogue). La consommation de lactate par le cœur est importante. Elle s'élève quand la lactacidémie augmente. Si celle-ci demeure faible, inférieure à 12 mg %, l'extraction par le cœur de ce produit du métabolisme hydrocarboné reste modeste. Elle s'élève, par contre, considérablement si la lactacidémie atteint et surtout excède 12 mg %.

Il y a de nombreuses divergences dans les chiffres fournis, à propos de la consommation de lactate par le myocarde. Selon les auteurs, elle pourrait représenter de 11 à 60 % des sources énergétiques du muscle cardiaque.

La consommation d'acide lactique par le cœur est en relation (Alella et collaborateurs) avec son utilisation, son taux dans l'artère, et la consommation d'oxygène.

C'est un des nutriments vraiment utilisés par le cœur, notion importante à souligner. En effet, le myocarde peut ainsi s'adapter aux conditions humorales de l'effort physique, qui comportent une hyperlactacidémie et même une hypoglycémie éventuellement.

Le glucose exogène, et l'acide lactique sont consommés suivant leur utilisation relative.

Hanson n'a pas trouvé d'augmentation du contenu en lactate du myocarde, sur des animaux en hibernation.

4° LE PYRUVATE :

L'acide pyruvique peut être consommé directement par le myocarde. La quantité est beaucoup plus faible. Braum-Mendez a montré que des tranches de cœur *in vitro* utilisent le pyruvate.

Kanther a trouvé dans l'augmentation du taux sérique des acides lactique et pyruvique un test biologique valable et significatif d'une grave insuffisance métabolique cardiaque. Chez 118 malades, il a observé une élévation de la pyruvicémie passagère ou durable, sans décrire un syndrome électrique caractéristique. La cocarboxylase permet d'obtenir une baisse rapide de la pyruvicémie, mais elle n'est pas capable de traverser la membrane myocardique et d'avoir ainsi une action directe sur le fonctionnement myocardique. Une cocarboxylase lipophile synthétique, d'origine japonaise, pénétrerait directement dans la fibre myocardique, selon l'auteur, et régulariserait, de façon préférentielle le métabolisme cardiaque.

Nous verrons plus loin que l'acide pantothénique permet d'abaisser le taux d'acide pyruvique.

La place occupée par les glucides comme nutriment du cœur est diversement jugée. Si Goodale, chez l'homme, par cathétérisme du sinus coronaire trouve que l'utilisation du

glucose, du lactate et du pyruvate peut représenter 90 % de l'oxygène consommé, on tend à admettre qu'ils fournissent 30 à 40 % de l'énergie utilisée en se basant sur une complète oxydation.

Le glucose est à l'origine des stocks glycogéniques du muscle cardiaque, dont l'importance moyenne a été chiffrée. Le lactate permet l'obtention de l'énergie.

L'apport endogène des glucides est utilisé avec d'autant plus d'économie que les réserves diminuent. Après un jeûne d'une nuit, un substrat endogène, comme des acides gras, est en cause (Rice et Berman). Les 3/5 de la production d'énergie viennent des graisses (Peters).

4. Métabolisme des lipides (fournisseurs d'énergie)

La principale source du métabolisme d'oxydation du cœur a pour origine des substances autres que les hydrates de carbone : les acides gras en particulier.

L'importance des graisses comme nutriment pour le muscle cardiaque fut d'abord suspectée par Cruickshank, faisant des études *in vitro* du quotient respiratoire de cœur de mammifère en survie.

En l'absence de substrat hydro-carboné, Barnes et ses collaborateurs ont montré que le métabolisme du bêta-hydroxybutyrate comptait pour une grande part dans la consommation d'oxygène de la préparation cœur-poumon.

Dans ces circonstances, Cruickshank et Kosterlitz ont rapporté que la graisse endogène du cœur et les acides gras sanguins étaient utilisés.

En 1946, Lehninger a montré que les suspensions de muscle cardiaque possédaient les enzymes nécessaires pour une complète oxydation des acides gras. Par la suite, différents groupes de chercheurs ont montré que des acides gras à chaînes de longueur variable étaient oxydés :

- sur des tranches (Lorber, Wolk, Weinhouse);
- dans des homogénats (Allen, Artom, Lorber);
- sur cœur perfusé (Cavert, Lorber).

L'utilisation d'acides gras à longues chaînes, par le cœur *in vivo*, fut mesurée sur des hommes et des chiens, en compa-

rant la concentration des acides gras dans le sang artériel et le sinus coronaire, par cathétérisme, comme le firent Ballard, Bing, Gordon, Miller, Olson.

Dans quelques cas, l'extraction par le myocarde des acides gras excéda la quantité d'oxygène nécessaire pour leur combustion complète, et on en conclut à un stockage de lipides.

Wegelin a vu la présence de lipides de stockage dans le sarco-plasma interfibrillaire du myocarde.

La consommation par le myocarde des acides gras est plus forte quand la lipidémie s'élève après un apport de graisses. Elle dépasse même les besoins énergétiques du moment, ce qui implique le stockage des acides gras sous forme de réserve. Il s'agit là d'un effort du cœur, pour préserver sa production d'énergie contre une baisse subite de son approvisionnement en aliments.

Alors que les muscles squelettiques n'utilisent les lipides qu'occasionnellement — en cas de jeûne — le myocarde s'en sert d'une manière habituelle et quasi-exclusive en cas de jeûne et d'épuisement des réserves glycogéniques.

Evans et ses collaborateurs ont étudié le métabolisme du palmitate lié à une albumine. La consommation de cet acide gras par le cœur est fonction de sa concentration dans le sang. Le palmitate est transformé en gaz carbonique et en une graisse tissulaire saponifiable. Sur le cœur isolé, et pendant 30 minutes, 83 % de la production totale de gaz carbonique furent attribués à cette transformation .

L'extraction de l'acide oléique par le cœur de chien et d'homme est plus grande que celle de n'importe quel acide gras libre du sang (Rothlin et Bing). Cet acide oléique fut aussi retiré à concentration plus grande de dépôts de graisses du chien.

L'activité lipasique de la lipoprotéine peut être mise en cause, dans l'échange entre les triglycérides du plasma et ceux du myocarde.

Le pouvoir d'extraction des acides gras non estérifiés du plasma est considérable.

La « combustion » par le myocarde des acides gras est parfaite, et ne donne pas lieu à la formation de corps cétonique.

Le catabolisme de l'acide gras a un rendement énergétique très important.

L'acide est constitué d'une longue chaîne linéaire. Il est débité en radicaux « acétate », chaque segmentation d'un élément acétate s'accompagnant de deux déshydrogénations, avec réduction du D.P.N. ou du F.A.D., c'est-à-dire mise en action des transporteurs d'hydrogène de la chaîne aérobie.

Les fragments acétiques s'intègrent dans le cycle de Krebs et sont dégradés comme les autres venus de l'acide pyruvique des glucides. L'utilisation des lipides est donc entièrement aérobie.

Le rendement énergétique est très important. Ces déshydrogénations libératrices d'énergie sont phosphorylantes.

Ainsi, l'utilisation d'une molécule d'acide palmitique fournit l'énergie nécessaire à la reconstitution de 130 molécules d'A.T.P. Celle d'une molécule de glucose à 38 A.T.P. seulement.

La part qui revient aux lipides, dans l'ensemble des sources énergétiques du myocarde a été aussi diversement appréciée. Certains disent que les lipides fournissent les 2/3 de l'énergie du cœur, d'autres plus modestes 40 à 50 %. De toute façon, cette source est importante, et la consommation d'acides gras est fonction de la concentration sanguine.

Peut-être, doit-on voir dans le métabolisme des lipides la cause de l'amélioration de certaines défaillances dégénératives myocardiques, traitées par des extraits lipoïdiques débarrassés d'acétylcholine, d'adrénaline, et d'acide adénosine-phosphorique, en association avec un régime déchloruré riche en ions K (Latzel, Thaler, Eppinger, Albrich) ?

LES CORPS CÉTONIQUES.

Ils peuvent être utilisés par le myocarde, si celui-ci n'a pas d'hydrate de carbone, à sa disposition.

Bing pense qu'ils représentent 5 % des oxydations du myocarde.

Les transformations métaboliques subies par les corps cétoniques dans le myocarde se feraient surtout en cas de diabète, et surtout de diabète alloxanique (Héraud).

Il existe un phénomène de compétition entre les deux matériaux : hydrates de carbone et corps cétoniques.

Williamson et Krebs ont montré que l'acéto-acétate contribuait pour 70 à 80 % de la respiration dans le cœur de rat perfusé, et supprimèrent l'oxydation du glucose. Cette observation est compatible avec les découvertes de Newsholme suivant lesquelles l'oxydation des corps cétoniques et des acides gras inhibe la réaction de la phospho-fructokinase et peut être associée avec l'accumulation du glycogène cardiaque caractéristique du diabète et de l'action de l'hormone de croissance hypophysaire.

5. Métabolisme des amino-acides (substances-clefs)

Sauf la glycine, tous les acides aminés — et surtout la glutamine — sont plus concentrés dans le muscle cardiaque que dans le muscle squelettique. Les activités de la transaminase sérique glutamique-oxalacétique et de la transaminase sérique glutamique-pyruvique y sont plus importantes. L'activité enzymatique diminue en cas de jeûne, d'hypoxie et d'hypoprotéïnémie. Elle augmente après administration d'extraits thyroïdiens, ou en cas d'hypertrophie cardiaque par lésions valvulaires (Hashimoto).

L'utilisation d'acides aminés par le myocarde est un fait démontré.

Cruickshank a vu que le cœur perfusé de grenouille pouvait utiliser des acides aminés. Le cœur humain en extrait des quantités considérables, après perfusion d'une protéine hydrolysée.

Au cours de perfusions d'acides aminés, 40 % de la consommation cardiaque en oxygène répondrait à leur oxydation.

Une légère élévation de la concentration sanguine en acides aminés provoque une considérable augmentation du taux d'extraction de ces nutriments.

ACIDE GLUTAMIQUE ET ALANINE.

Ce sont des substances-clefs du métabolisme protéique.

Les Japonais, par cathétérisme du sinus coronaire, chez le chien, ont observé la captation myocardique de ces amino-

acides marqués au carbone 14. Il n'y a pas toujours équilibre entre la captation et l'abandon de l'azote aminé total.

En administrant de l'acide glutamique, le taux artériel de l'azote aminé total, celui de l'acide glutamique et celui des autres acides aminés augmente. Pendant la perfusion, l'acide glutamique est capté par le myocarde. Durant et après celle-ci, l'alanine est libérée. Si on ajoute de l'acide glutamique, la concentration de tous les acides aminés augmente, sauf celle d'arginine. Puis, l'acide glutamique est capté par le muscle cardiaque et les autres acides aminés sont libérés.

L'institut Médical Russe de Sverdlovsk attire l'attention sur le fait que l'acide glutamique stimule les processus oxydatifs, ce qui permet une consommation économique des réserves énergétiques. En en donnant 1 gramme, trois fois par jour à des insuffisants cardiaques, chez qui la consommation en oxygène du cœur est augmentée, et l'utilisation de l'acide lactique diminuée, avec consommation des réserves alcalines, responsables d'acidité, on constate que la réserve alcaline augmente, la diurèse aussi, alors que la cyanose diminue.

L'administration d'alanine par cathétérisme conduit à une augmentation de l'azote aminé total, de la concentration en alanine, en acide glutamique et en glutamine dans le myocarde et dans le sang veineux coronaire.

Dans la captation et le métabolisme de l'alanine, il y a donc une différence, par rapport à l'acide glutamique. Tandis que l'acide glutamique est transformé aisément en d'autres acides aminés, dans le foie et le cœur, l'alanine, elle, est transformée beaucoup plus lentement. Son destin métabolique est rattaché aux hydrates de carbone par l'intermédiaire des acides pyruvique et malique. Peut-être intervient-elle, aussi, dans la formation d'autres acides aminés, par sa transformation en acide glutamique.

Le rôle de l'acide glutamique est capital, soit directement, soit par l'intermédiaire d'autres acides aminés, formés par transamination (acide α -céto-glutarique). Krebs dit qu'il accompagnerait, comme l'acide aspartique, le cation K^+ dans son passage à travers la membrane vers l'intérieur de la cellule.

ACIDE ASPARTIQUE.

C'est aussi un intermédiaire du métabolisme glucidique, en anaérobiose comme en aérobie. Il est difficile d'envisager son utilisation en dehors du cycle tricarboxylique, dit Laborit, qui a mis en évidence, en 1958, son action défatigante exercée sur l'organisme par les aspartates (Test de la nage chez le rat).

Depuis, Trezbski et Lewartowski, ont montré que les aspartates protègent le cœur isolé de lapin contre l'anoxie.

Lamarche, Tapin et Royer ont particulièrement étudié la question. Leurs conclusions sont que le cœur isolé de cobaye, perfusé par une solution d'aspartates racémiques de magnésium et de potassium voit l'amplitude de ses contractions augmenter, c'est-à-dire son travail mécanique. Corrélativement, il n'y a pas de modification du débit coronaire, ni d'augmentation du rythme. Les tracés électrocardiographiques ont une tendance à la normalisation.

Les aspartates agissent sous la forme D. Sur l'animal entier, ils protègent le cœur contre le déficit en oxygène.

Leur dégradation au cours du métabolisme cellulaire ne peut se faire que suivant trois réactions : décarboxylation, transamination, désamination.

L'hypothèse de la décarboxylation permet la formation d'alanine, certes, mais elle accroît la production de gaz carbonique et élève la pression de gaz carbonique intracellulaire.

Les réactions de transamination utilisent de façon identique les deux formes isomères. Or, la forme L s'est montrée inactive. En ajoutant de la vitamine B₆, dont le rôle est favorable sur la transamination, Lamarche et Tapin n'obtiennent aucune modification des réponses.

Les aspartates sont dégradés par désamination. La désamination des acides aminés est pratiquement toujours effectuée par oxydation avec formation d'acide cétonique, et d'ammoniaque (Embden et Krebs).

Des deux désaminases isolées, la L-acide-amino-déhydrase est sans action sur les acides dicarboxyliques, et ne catalyse que la désamination des acides monoaminés et monocarboxyliques.

De plus, la D-acide-amino-déhydrase est très abondante, dans le myocarde, et son activité importante.

Ainsi, par désamination, l'acide D aspartique fournit de l'acide oxaloacétique « qui réamorce le cycle de Krebs. L'impulsion nouvelle freine la dégradation normale de l'acide malique en acide oxaloacétique et économise de ce fait, le D.P.N.H.2 qui devient libre pour d'autres réactions d'oxydo-réduction ».

La toxicité éventuelle de l'acide aspartique et de ses sels a été recherchée, chez le porc, par Theret et Queinnec. L'administration à des pores de doses importantes d'aspartates (2 % de la ration) à différentes périodes de la croissance n'a aucunement modifié celle-ci. L'accumulation des graisses a seulement été freinée chez les femelles. L'état de la viande n'a pas été altéré. Des doses de 70 centigrammes par kilog de poids vif pendant deux mois, et même l'ingestion de plus de 4 kilogs d'aspartates en trois mois n'ont provoqué aucun trouble.

ARGININE.

L'arginine est utilisée, en réanimation, associée avec le glucose. En effet, l'utilisation réelle des acides aminés dépend d'un apport énergétique suffisant et d'un métabolisme en bon état. Comme le taux d'arginine baisse très rapidement après un jour de jeûne, l'apport d'acides aminés risque d'être moins efficace, par suite d'un blocage des processus métaboliques.

L'arginine participe à la formation de créatine-phosphate, donc d'A.T.P. et de nucléo-protéines.

Certains polypeptides exercent une action cardiaque. Des préparations de corticotropine et d'alpha-intermedine augmentent le rythme sur la préparation cœur-poumon de chien, sans action sur la propagation de l'impulsion ni sur la force de la contraction.

Feinberg et Sœur Marie Alma, aux Etats-Unis, ont trouvé une corrélation entre la production d'ammoniaque et le travail du cœur. Peut-être est-elle fortuite, ajoutent-ils.

Les acides aminés ainsi extraits peuvent servir de source énergétique et de matériaux utilisables pour la reconstitution de protéines de structure de la fibre myocardique, dont la première étape nécessite des enzymes activatrices des acides aminés.

EN CONCLUSION,

la fibre myocardique possède une voie glycolytique et un cycle tricarboxylique puissamment équipé enzymatiquement.

L'Embden-Meyerhof et le Krebs y sont actifs.

La voie des pentoses, par contre, semble être inopérante ou absente.

D'ailleurs, la contraction est insensible aux inhibiteurs de la voie oxydative directe (les sels de cuivre par exemple), tandis qu'elle est sensible aux inhibiteurs du cycle de Krebs (malonate fluoroacétate) et à ceux de la glycolyse (monoiodacétate). Remarquons en passant que, pour Hashimoto, à propos de l'effet inhibiteur du fluoro-acétate de sodium, la glycolyse est suffisante pour couvrir les besoins en énergie du cœur à faible niveau métabolique.

Le myocarde est strictement aérobie. Il a une grande souplesse, dans sa capacité d'utilisation de nombreux et variés substrats circulant dans le sang : Glucides, Lipides et Protides, en fonction de l'apport artériel.

La marge de sécurité est importante. Cette aptitude du myocarde à utiliser les métabolites les plus divers nous explique, dans une certaine mesure, l'adaptation du myocarde à des états biologiques aussi importants que le diabète ou l'hypoglycémie.

Chez le diabétique la situation ne devient dangereuse pour le myocarde que dans la mesure où elle se complique de graves déséquilibres ioniques.

De même, dans les hypoglycémies, les troubles myocardiques n'apparaissent qu'en cas d'épisodes d'hyper-adréalinémie, et de modifications importantes du rapport Ki Ke.

6. Perméabilité cellulaire et équilibres ioniques

Le Sarcolemme est une membrane semi-perméable, qui laisse passer, ou retient certains ions ou certaines molécules. D'une manière générale, l'intérieur des cellules renferme une grande quantité d'ions potassium, et très peu d'ions sodium. Dans les espaces extra-cellulaires, l'inverse se produit. Il existe donc une différence de concentration ionique responsable d'une différence de potentiel telle que au repos, l'extérieur de la cellule, comme les couches superficielles du myocarde, est chargé d'électricité positive et l'intérieur d'électricité négative.

ROLE DU POTASSIUM.

Le potassium intervient à tous les stades du métabolisme cardiaque, dès la production d'énergie à partir des éléments glucidiques, lipidiques et protidiques, apportés par les artères coronaires. Il concourt à leur oxydation, leur stockage, et leur utilisation par l'actomyosine.

Il est indispensable qu'il y ait un équilibre potassique (Macrez et Pautrat).

Le potassium, selon Roberts et Cowie, entre en combinaison avec un produit de fermentation du glucose incapable de diffuser. Il est donc maintenu intra-cellulaire, alors que sans glucose, le potassium et le sodium se répartissent à concentration égale entre le milieu extérieur et l'intérieur.

Lors du passage de l'onde d'excitation, on assiste à un brusque départ d'ions potassium. Peut-être est-ce sous l'influence d'une modification de la solubilité de la combinaison jointe à une modification de la perméabilité de la membrane qui voit sa résistance électrique passer de 1.000 ohms par cm^2 à quelques dizaines ; corrélativement, les ions sodium pénètrent dans la cellule.

Les modifications des concentrations ioniques intra et extra-cellulaires inversent la polarité cellulaire : pendant l'excitation, l'intérieur de la cellule devient positif, par rapport à l'extérieur. Matteuci en 1844 a découvert l'onde de négativité décrite par Dubois-Reymond, en 1848.

Les ions magnésium facilitent le retour, ensuite, des ions potassium dans l'intérieur de la cellule. Les ions calcium au contraire le modèrent.

Selon Fleckenstein, le processus fondamental de l'excitation musculaire et de la contraction est étroitement lié à la libération d'ions potassium de l'intérieur de la fibre, sous l'influence d'une force osmotique dépendant des modifications de la charge électrique des membranes.

L'état physiologique nécessite donc une perméabilité membranaire et une polarisation moyenne.

L'augmentation du potentiel de membrane s'accompagne, comme le montre Laborit, d'une diminution du pH intracellulaire et d'une augmentation du potassium intracellulaire. Celle-

ci favorise sur la fibre musculaire myocardique en particulier, la dissociation de l'actomyosine, et finalement, la diminution du tonus.

Laborit a tenté l'application de ces notions au système cardio-vasculaire et a établi une classification basée sur l'augmentation ou la diminution du potassium intracellulaire. Les agents polarisants augmentent le potassium intracellulaire et diminuent le tonus. Ce sont les sympatholytiques, les ganglioplégiques et les neurolégiques, l'association insuline-glucose et l'hyperventilation (qui diminue la teneur en ions H^+ extracellulaires).

Les agents dépolarisants augmentent le tonus cardiaque parce qu'ils diminuent la teneur intracellulaire en potassium. C'est le cas de l'adrénaline, la noradrénaline, l'excitation sympathique, les digitaliques, la D.O.C.A., l'hypoxie, l'hypothermie, l'anoxie et le froid.

De Carvalho a étudié l'influence du potassium extracellulaire sur la transmission atrio-ventriculaire sur le cœur de lapin isolé et perfusé. La vitesse de transmission est maximale pour une concentration de 6 mM. Si celle-ci augmente, la vitesse diminue, parce qu'il y a dépolarisation.

Le blocage auriculo-ventriculaire dû à l'acétylcholine est aboli quand la concentration en ions potassium est augmentée.

La préparation du ventricule de rat emmagasine du sodium et perd du potassium si on la place dans une solution de Krebs normale.

L'injection par voie endoveineuse brutale de KCl provoque une fibrillation ventriculaire due à une dépolarisation membranaire de la fibre myocardique. L'ion K a subi une augmentation en dehors de la cellule. Il pénètre dans la cellule. Fleckenstein dit qu'il faut combiner le potassium et le glucose pour faciliter cette pénétration.

L'augmentation du potassium intracellulaire protège le myocarde contre l'augmentation du potassium extra-cellulaire d'origine endogène.

Klein a montré, par ultra-filtration et centrifugation fractionnée, les fractions libres et attachées de potassium et de sodium sur les ventricules d'embryon de poulet.

Dans l'insuffisance cardiaque, il y a une diminution spontanée du potassium intracellulaire. Les cellules absorbent du

sodium et de l'eau. Le chlorure de potassium prévient la myocardite purulente expérimentale due à l'association de dihydro-tachystérol et de phosphate acide de sodium (Seylie et Renaud).

La digitale augmente la fuite urinaire par la diurèse.

Chez les cardiaques, les diurétiques sulfamidés ou non, et les salurétiques, à trop fortes doses ou trop longtemps, risquent d'entraîner des dysélectrolytémies et surtout de l'hypokaliémie par fuite urinaire excessive de K avec la natrurie (Ser-radimigni).

L'hypokaliémie entraîne une augmentation du gradient de concentration potassique intracellulaire sur K extracellulaire. Les troubles neuro-musculaires des hypokaliémies (diminution de la force musculaire, ballonnement abdominal, paralysie ascendante du type de celle de Landry) s'associent à des troubles cardiaques. Cliniquement on observe une baisse de la tension artérielle, une hyperpulsatilité artérielle, une dilatation cardiaque (Liot et Coll.).

Les tracés électrocardiographiques sont sensibles aux variations du gradient K_i/K_e . Ils montrent un effondrement de T, un sous-dénivellement de ST, une onde U et des troubles de conduction (Gaultier). Il y a paralysie des fibres myocardiques et peut-être hyperpolarisation de la membrane cellulaire.

L'hyponatrémie et l'hypochlorémie peuvent accompagner ce syndrome. L'hypokaliémie doit être corrigée avant toute administration de sodium.

L'hypokaliémie chronique explique l'irréductibilité de l'insuffisance cardiaque, favorise l'intolérance à la digitaline, avec les troubles du rythme, constituant le syndrome préfibrillaire de Gallavardin (bigéminisme, tachycardie ventriculaire).

L'hyperkaliémie aiguë, fréquente si l'élimination rénale est défectueuse (anurie et oligurie), ou si l'apport est trop grand (anoxémie tissulaire, attritions musculaires et hémolyse, hémococoncentration, insuffisance surrénalienne) entraîne une diminution du gradient de concentration K_i/K_e .

Expérimentalement, on note un bloc auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire, et l'arrêt du cœur en diastole.

Cliniquement, des troubles neuro-musculaires sont engendrés, à type de paresthésies, diminution de la force musculaire. L'auscultation cardiaque permet d'entendre une arythmie. On voit un collapsus par fibrillation ventriculaire,

L'électrocardiogramme enregistre un allongement de QT. L'onde T est élevée, symétrique, pointue. Il existe des extrasystoles ventriculaires et une fibrillation ventriculaire.

Dans ce cas, Plattner préconise des injections de glucose et d'insuline en association ou non avec des sels de calcium. Le sorbitol pourrait remplacer le glucose, car il accroît, si l'on en croit Lefèvre, l'élimination urinaire de potassium.

Garcia-Palmiéri prescrit des injections endo-veineuses de sérum salé hypertonique à 5 % et les classiques solutions de lactate de sodium ou de bicarbonate de sodium à 5 %.

Laborit insiste sur la différence entre l'atonie par épuisement (dépolariation) et l'atonie par surpolarisation et richesse ionique intra-cellulaire trop grande.

Le degré d'hypothermie peut être accusé sans fibrillation cardiaque spontanée chez le chien, si la cellule est mise en charge potassique et le milieu intérieur appauvri en sodium.

Le potassium favorise la tolérance à la digitale.

ROLE DU SODIUM :

Niedergerke a étudié l'influence de fluides riches en K ou pauvres en sodium, sur l'entrée et la sortie du calcium dans des ventricules de grenouilles au repos. Dans ces conditions, l'entrée du calcium est plus importante ; la force des contractions dépend de la concentration en sodium.

D'une manière générale, un organe placé dans un milieu sans sodium est inexcitable. L'intensité du potentiel d'action s'accroît avec l'enrichissement du milieu de perfusion en sodium.

L'injection au chien d'une solution de sérum salé hypertonique provoque un élargissement de la différentielle. L'intensité du potentiel d'action cellulaire est proportionnel à l'importance du courant d'ions sodium à travers la membrane (Overton, Lorente de No, Hodgkinkats). La dilution qui diminue la concentration sodée extracellulaire diminue la valeur de la différentielle. Le sodium retient l'eau des tissus.

Le régime sans sel dans les affections cardio-vasculaires est à la fois la meilleure et la pire des choses. La meilleure pour un insuffisant cardiaque, la pire pour un artério-scléreux.

Ce régime est indispensable dans l'insuffisance cardiaque, surtout accompagnée d'œdème aigu du poumon ou d'anasarque, ou chez les cardiaques en asphyxie de décubitus (Bardin). Il est utile, dans les cardiopathies valvulaires décompensées, le cœur pulmonaire chronique de l'homme, chez le cardio-rénal. Il est inutile dans les cardiopathies valvulaires non décompensées, les arythmies bien tolérées.

Selon Housset et Leduc, les artérites par surcharge des membres inférieurs sont améliorées par perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Le débit sanguin est augmenté.

Le soluté chloruré isotonique est banni dans les myocardites aiguës ou à évolution chronique (Darraspen, Florio, Joubert). L'afflux de liquide qu'il provoque augmente le travail cardiaque. De plus, le sodium en excès perturbe les équilibres ioniques.

ROLE DE L'OXYGENE ET DE L'ANOXIE.

L'anoxie augmente beaucoup l'entrée du sodium et produit un dommage dans le mécanisme de cette entrée. La stimulation du muscle anoxique augmente l'entrée du sodium.

Sur le cœur anoxique, l'effet bénéfique d'une concentration basse en sodium est plus grand que l'effet optimum obtenu par l'ouabaïne. (Mc Dowall.)

L'hypoxie exerce une action vaso-dilatatrice sur le myocarde (Patel). Elle diminue le potassium intra-cellulaire et serait vaso-constrictrice parce qu'elle facilite l'association de l'actomyosine. Une pression élevée de gaz carbonique diminue la contractilité du myocarde et augmente le débit coronaire.

Dans certaines anémies, où il y a pourtant un débit élevé, mais avec insuffisance d'apport d'oxygène, une insuffisance cardiaque peut résulter d'une anomalie de la production d'énergie et de l'inadaptation du cœur à des exigences périphériques dépassant la normale.

Laustela, après Lillehei, a réalisé une anastomose entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche. La baisse de la saturation sanguine en oxygène favorise le développement d'anastomose entre les branches coronaires et facilite la revascularisation du myocarde.

Kunze a mesuré la tension d'oxygène de la surface interne du cœur battant en place d'un mammifère. Les Américains prescrivent l'oxygène dans les troubles d'hypoventilation et l'insuffisance cardiaque.

ROLE DU CALCIUM.

Quant au calcium, à côté d'une intervention sur la perméabilité membranaire et les balancements cationiques, il joue un rôle sur la tonicité musculaire, en activant l'A.T.P.ase. Sur cœur isolé, le calcium n'élève pas le tonus de base mais élève le tonus systolique. Il active l'actomyosine (Weber et Portzell) et inhibe le facteur de Marsh-Bendall.

Quand on augmente la concentration de potassium extracellulaire en maintenant celle de sodium constante, il y a fixation de calcium.

Très probablement, comme le dit Haller, c'est la concentration de calcium au niveau de la membrane cellulaire qui est responsable de la force de la contraction.

Une oreillette isolée de rat, dans un bain de tyrode privé de calcium, s'arrête en diastole. Après changement du bain et mise en place d'une solution normale, elle recommence à battre. Les phosphatides ont la tâche de favoriser le transport du calcium.

Selon l'hypothèse de Reiter, confirmée par Petter et Zips, Holland et Lullmann, la pénétration de sodium est inhibée à partir du moment où les cellules musculaires s'enrichissent de calcium.

L'amplitude de la contraction dépend de la concentration extracellulaire en calcium.

ROLE DU MAGNESIUM.

Le magnésium aurait une action inverse. Cotlove a remarqué que des animaux dont l'alimentation est déficiente en magnésium, tout en étant normale en potassium ont un déficit cellulaire potassique. Le magnésium protège la charge potassique cellulaire.

Le magnésium est nécessaire, à l'échelon cellulaire, à l'activation de presque toutes les estérases (décarboxylase pyruvi-

que, cholinestérase par exemple) et à de nombreuses phosphatases. Il intervient dans les processus de phosphorylation des hexoses, dans le catabolisme des glucides.

Dans le sérum sanguin, on en trouve 2 mg %, mais dans les cellules cardiaques 17 mg %.

Dans les lésions cellulaires, et au cours des nécroses, on note un déficit intracellulaire.

Kuscher a traité par l'ionisation magnésinée transcardiaque des sujets atteints de trouble du rythme, d'infarctus, d'angine de poitrine. Les résultats ont été meilleurs pour les sujets atteints d'angor.

Le magnésium active le facteur de Marsh-Bendall, cette protéine extraite de granules cytoplasmiques du muscle qui a pour rôle de bloquer les propriétés A.T.P.asiques de l'actomyosine et de relâcher le muscle après la contraction.

Rudolph a étudié l'action favorisante sur la contractilité du cœur, de certaines substances à fonction ammonium quaternaire, inhibitrice de la transmission neuro-musculaire. Il explique cette action par une variation de potentiel de membrane des fibres du myocarde dans le sens d'une repolarisation, conditionnant une normalisation de l'excitabilité.

7. Les hormones

Les actions hormonales s'exercent par des mécanismes multiples sur le myocarde.

Les hormones ont une action sur la circulation sanguine.

Elles ont aussi une action directe sur le myocarde en modifiant les réserves énergétiques et la perméabilité de la membrane, en agissant sur les protéines contractiles intra-cellulaires et en réglant l'activité métabolique de la fibre.

I. — HORMONES DERIVEES DES PROTIDES :

A) *L'Adrénaline.*

Produit de sécrétion de la médullo-surrénale, son action est identique à l'excitation du système sympathique. C'est l'intermédiaire chimique entre les filets nerveux sympathiques et les cellules.

Elle est hypertensive et hyperglycémiante en provoquant au niveau du foie, en présence d'une hormone antehypophysaire glycogénotrope (Kepinof) une glycogénolyse.

Avec la noradrénaline, elle est au centre des mécanismes hormonaux et neuro-endocriniens agissant sur l'appareil cardiovasculaire.

Elle augmente la consommation d'oxygène (Sutherland).

Comme la 5 H.T., elle active la synthèse du 3-5-A.M.P., activateur de la phosphorylase, avec augmentation de la fourniture cellulaire en glucose-6-phosphate.

Comme l'atropine, elle augmente l'amplitude des contractions de la fibre myocardique. Elle accroît le flux sanguin coronaire, et impose au cœur un surcroît d'activité rendu possible par une intensification des métabolismes. Le chimisme myocardique, en libérant les principes dilatateurs vasculaires, règle lui-même en partie le calibre des vaisseaux. Le débit coronaire suit les variations de la consommation myocardique d'oxygène.

L'activation circulatoire obtenue par les sympathomimétiques pourvus d'énergiques propriétés vaso-constrictrices — donc hypertensives — couvre-t-elle les dépenses accrues du myocarde, ou le myocarde est-il réellement pourvu en oxygène, se demande Cretin ?

D'après cet auteur, le débit coronaire est augmenté, les besoins myocardiques modérément affectés. Les sympathomimétiques ne seraient jamais défavorables à la nutrition myocardique.

Par contre, l'influence de l'adrénaline sur la consommation d'oxygène, selon Raab, constitue pour la fonction et l'intégrité structurale du myocarde, la plus sérieuse menace biochimique que l'on puisse attendre d'une action endocrine.

La dilatation des coronaires, et l'augmentation du flux sanguin coronaire ne suffisent pas à satisfaire les besoins croissants en oxygène.

La température intramyocardique s'élève ainsi que la température du sang du sinus coronaire dans lequel on observe une augmentation du taux d'acide lactique, et une baisse du pH.

L'adrénaline est responsable de tachycardie et d'arythmies par extra-systoles auriculaires, fibrillation auriculaire ou ven-

triculaire. L'électrocardiogramme présente une succession d'ondes T déprimées ou accentuées.

Les modifications organiques sont caractérisées par de l'hypertrophie, de la dilatation, de la dégénérescence hyaline, et de la nécrose, comme pour la thyroïde.

Les radiations ionisantes auraient une action protectrice sur l'arythmie induite par l'adrénaline sur le chien anesthésié au cyclopropane (Neri).

Le terme de catécholamines est nouveau mais ne cache rien d'autre que les hormones de la médullo-surrénale, à savoir l'adrénaline et la noradrénaline, son précurseur immédiat, et leurs métabolites urinaires. La noradrénaline ne diffère de l'adrénaline que par un groupement méthyle en moins.

La stimulation des nerfs efférents sympathiques est accompagnée d'une libération des catécholamines dans le sang coronaire proportionnelle à l'intensité de cette stimulation.

De nombreux auteurs ont étudié l'influence des catécholamines sur l'activité phosphorylasique cardiaque et la formation d'adénosine 3-5-phosphate.

L'adrénaline réduit les réserves par l'intermédiaire d'une phosphorylase. L'adrénaline et la noradrénaline augmentent la force contractile du myocarde (action inotrope positive).

Larcan et Huriet supposent qu'elles découplent phosphorylation et oxydation. Elles diminuent le rapport P/O. Il y a plus d'oxygène consommé que de liaisons riches formées avec « gaspillage d'énergie ».

La noradrénaline reste 10 fois moins active sur le cœur que l'angiotensine 2, par exemple.

Grâce à des coronographies sur le chien, par cathétérisme rétrograde, portant la sonde introduite par l'artère fémorale jusqu'au bulbe aortique, on peut mettre en évidence la vasodilatation des coronaires responsable d'hypotonie.

Chez l'animal, l'injection de noradrénaline provoque une hypertension proportionnelle à la chute du sodium et à l'augmentation du potassium plasmatique (Muirhead).

L'adrénaline diminue la perméabilité membranaire au potassium et augmente celle pour le sodium. Elle accélère la perte de charge caractéristique des fibres qui ont une activité « pace-maker » (Hutter et Trautwein). Elle prolonge le plateau qui se maintient à un niveau plus élevé.

In vitro, l'adrénaline, sur des fragments de cœur de lapin, diminue l'activité de l'héxokinase.

Pour Born et Bulbring, l'adrénaline augmente l'entrée du potassium vers l'intérieur de la cellule, mais ne réduit pas le mouvement de celui-ci vers l'extérieur.

B. — *La thyroxine*

Isolée par Kendall, elle constitue l'hormone thyroïdienne circulante qui, d'une manière générale, augmente le métabolisme de base, la vitesse de pulsation cardiaque et le métabolisme des protéines et des glucides.

Comme l'adrénaline, elle accroît la consommation d'oxygène et agirait en découplant phosphorylation et oxydation.

Triantaphyllidis a observé qu'elle est responsable d'un gonflement mitochondrial.

L'administration expérimentale crée des troubles fonctionnels organiques.

L'accélération du rythme n'est pas parallèle à l'augmentation du métabolisme. Il y a action directe sur le myocarde, laquelle contribue à la production d'une insuffisance cardiaque, précédée ou non de fibrillations auriculaires. L'électrocardiogramme montre une augmentation de voltage des complexes puis une diminution de l'amplitude de l'onde T, quelquefois inversée, un décalage inférieur de S.T.

Macroscopiquement, le myocarde est hypertrophié et ses cavités dilatées. L'histologie met en évidence une hypertrophie des fibres, des infiltrations cellulaires, de l'œdème et de la nécrose.

La thyroxine réduit les réserves de glycogène de phosphagène, d'A.T.P. et, selon King, l'actomyosine.

Il existe une inter-action thyroxine-adrénaline. Burn l'explique par une action inhibitrice des hormones thyroïdiennes, sur une amino-oxydase tissulaire réduisant ainsi la destruction locale d'adrénaline.

Parry, Basedow et Mobius ont insisté sur les troubles cardiaques de l'hyperthyroïdie, les troubles rythmiques, de la tachycardie à la fibrillation auriculaire, altération de la morphologie des ondes P et T constituant le « cœur basedowien » et conduisant à l'asystolie. Dans ce cas, la thyroïdectomie a un effet spectaculaire.

Les myxoedémateux présentent tout à fait exceptionnellement une insuffisance ventriculaire malgré la bradycardie, l'assourdissement des bruits et l'hypertrophie cardiaque.

Depuis 1928, dans les cardiopathies désespérées on pratique la thyroïdectomie, créant ainsi une maladie pour en améliorer une autre. Une première théorie met en lumière le fait que le métabolisme basal est abaissé, diminuant la consommation d'oxygène et réduisant le débit cardiaque. Le travail du cœur est diminué. La bradycardie facilite son remplissage. Ses contractions sont plus efficaces. De plus, l'hypothyroïdie abaisse les besoins de l'organisme à un niveau compatible avec les possibilités d'un cœur gravement défaillant.

D'autres auteurs pensent que la carence en hormones thyroïdiennes permet une meilleure utilisation de l'oxygène par le myocarde et améliore son fonctionnement ainsi.

Un dérivé de la thyroxine, la dextrothyroxine a une action faible sur le métabolisme général et marquée sur le métabolisme lipidique, traduite par une diminution des constituants lipidiques du plasma.

Le médicament est indiqué dans le traitement de l'hypothyroïdie compliquée ou susceptible de se compliquer de troubles coronariens. Trois sur 7 sujets hypothyroïdiens sur lesquels un électrocardiogramme a été établi ont montré une amélioration.

Dans cet ordre d'idée, Jaffe a utilisé l'iode-radioactif pour créer une hypothyroïdie légère. Il a obtenu 53 % d'améliorations dans les cardiopathies graves. Maurice a obtenu d'excellents résultats dans l'angine de poitrine liée à une insuffisance coronarienne rebelle aux traitements les plus modernes (même aux I.M.A.O.) et a régularisé des fibrillations auriculaires.

La parathormone donne une bradycardie par suite des modifications du calcium au même titre que les troubles de conduction et la nécrose du myocarde.

C) HORMONES PROTÉIQUES.

1° *L'insuline.*

L'hormone sécrétée par les îlots de Langerhans, hypoglycémiante par excellence, est un des facteurs de la régulation endogène du glucose.

Elle entraîne des altérations de l'électrocardiogramme, avec aspect hypokaliémique (élévation du gradient potassique Ki/Ke).

L'insuline active l'hexokinase donc augmente le taux de glucose-6-phosphate et la synthèse du glycogène. Le taux se maintient constant parce que l'utilisation s'accélère parallèlement. Elle est antagoniste vis-à-vis de l'hexokinase, d'une hormone hypophysaire. Sa propriété essentielle est son action excitante de la phosphorylation du glycogène ou du glucose. Perfusée par un cathéter dans une artère coronaire gauche, elle a déclenché une augmentation de la consommation par le ventricule de glucose, lactate et potassium, avec accroissement concomitant du quotient respiratoire. L'extraction du pyruvate et des acides gras libres n'a pas été modifiée. Les pressions et la durée de contraction isométrique n'ont subi aucune différence.

Les effets de 1.000 micro-unités d'insuline ajoutées au milieu d'incubation du diaphragme isolé de rat, sont inhibés par l'albumine du diabétique et de l'homme normal aux concentrations de 3,5 à 5,5 % (Pestel).

Un nombre important de sujets atteints d'infarctus du myocarde se comporte humoralement comme des diabétiques, même si les perturbations classiques du métabolisme des hydrates de carbone ne sont pas uniquement apparentes (Vallance, Owen et Ashton). La pancréatectomie augmente le glycogène myocardique (Cruickshank).

2° HORMONES HYPOPHYSAIRES.

L'A.C.T.H.

L'hormone adrénocorticotrope (A.C.T.H.) stimule l'ensemble des sécrétions de la cortico-surrénale, et en particulier, celle des 17-hydroxy-corticostéroïdes. Witzgall l'a utilisée dans le traitement du syndrome de Stokes et Adams (pouls lent permanent). Cette affection intéresse le faisceau de His accessoirement ou essentiellement. L'électrocardiogramme y montre des salves ventriculaires à systoles inefficaces, une altération profonde des ondes T initiales et terminales, reflet d'un état myocardique très mauvais.

L'A.C.T.H. mobilise le glucose, alcalinise le milieu, modifie la perméabilité des membranes cellulaires, est anti-inflammatoire, et assouplit une cicatrice enserrant le faisceau de His.

L'HORMONE DE CROISSANCE :

Pérez, après Mouquin, a expérimenté l'hormone somatotrope sur des insuffisants cardiaques présentant des œdèmes et de la dyspnée, sans lésion valvulaire, du groupe des myocardoses.

Pérez a utilisé l'hormone somatotrope, en pensant à certaines substances qui jouent un rôle dans la respiration cellulaire et en particulier, la vitamine D, les androgènes, la thiamine, la cocarboxylase, la vitamine B15 et qui, associées aux digitaliques, seraient susceptibles de diminuer l'anoxie de la musculature du cœur et permettraient ainsi une action plus efficace de ces digitaliques.

L'hormone intervient grâce à certaines enzymes sur les oxydations organiques. Elle augmente le catabolisme des lipides et la thermogénèse. Elle est anabolisante sur les protéines et favorise l'assimilation, l'accélération du processus de transformation des amino-acides en protéines. De plus, elle agit sur l'élimination de l'eau.

Elle favorise l'oxydation de l'acide pyruvique, de l'acide lactique et des lactates. La réserve en glycogène augmente. Peut-être aussi dissocie-t-elle plus parfaitement la molécule estérifiée des digitaliques, libérant la fraction active efficace. Elle augmente les réserves de phosphagène et d'A.T.P. Elle enrichit la cellule en ions K.

On lui a trouvé un rôle protecteur contre la fibrillation cardiaque en hypothermie, par son action surcouplante.

LA THYREOSTIMULINE.

Elle régit la formation de thyroxine.

LA POST-HYPOPHYSE.

La post-hypophyse est responsable de bradycardie, liée à un réflexe vagal secondaire à l'élévation tensionnelle.

II. - HORMONES DERIVANT DU NOYAU STEROLIQUE.

Depuis l'isolement de la folliculine par Butenandt, en 1929, l'étude de ces hormones a pris un développement considérable.

A) HORMONES GÉNITALES.

Les hormones génitales ont une action discrète, mais certaine :

1° Les hormones testiculaires dites mâles et surtout la testostérone réduisent l'amplitude des contractions. L'aldostérone a une action inotrope positive, la spirolactone aussi, sans antagonisme.

2° Les hormones ovariennes dites femelles augmentent les réserves en glycogène, phosphagène et A.T.P.

Les femmes en activité génitale sont épargnées par la sclérose vasculaire, surtout coronaire jusqu'à la ménopause. Chez la femme et chez l'homme, les rapports et les taux de cholestérol, lipides et lipoprotéines sanguins ne se comportent pas de la même façon. Le type de cœur artério-scléreux est plus fréquent, chez l'homme avant 70 ans (Masini et Jouve).

Les œstrogènes jusqu'à la ménopause ont une action équilibrante sur les divers mécanismes. Stamler a réduit de 50 % par œstrogéno-thérapie, la mortalité par infarctus du myocarde.

La progestérone réduit l'amplitude des contractions cardiaques.

B) HORMONES CORTICO-SURRENALES :

Elles agissent sur la perméabilité cellulaire et maintiennent faibles les concentrations extra-cellulaires de potassium.

La corticostérone est le type de la série avec sa structure stérolique tétra-nucléaire. Il s'y rattache le groupe des II-oxy-corticostéroïdes, comprenant la cortisone, qui ont une activité modérée sur le métabolisme minéral et accentuée sur le métabolisme glucidique, d'où leur autre nom de glucocorticoïdes. Eux aussi augmentent les réserves en glycogène, phosphagène et A.T.P.

Différent par l'absence de fonction oxygénée en C4, un autre groupe est représenté par un minéralo-corticoïde : la désoxycorticostérone. Elle entraîne une hyalinisation myocardique.

Klausgraber a constaté que dans l'hypertrophie cardiaque, le cortex surrénal s'hypertrophie. Quand la cardiopathie se décompense, il s'atrophie. L'excrétion des stéroïdes d'origine corticale est plus faible dans l'insuffisance cardiaque chronique. Alors, la désoxycorticostérone est incapable d'améliorer les conditions circulatoires. La cortisone est active : elle augmente la chasse ventriculaire et diminue la fréquence cardiaque. Dommage qu'elle ait un effet coagulant !

La désoxycorticostérone, sous forme de glycoside, entraîne une dépolarisation.

La D.O.C.A. gêne la réintégration cellulaire potassique. Hall, sur le lapin, montre les troubles électrocardiographiques de la myocardite expérimentale créée par la D.O.C.A. : P.R. allongé, sous dénivellation de S.T. Celle-ci semble être kaliopénique et s'accompagne parfois de paralysie musculaire. L'administration de chlorure de potassium, en petite quantité, fait disparaître les troubles. La D.O.C.A. est hypertensive parce qu'elle appauvrit le milieu ionique intracellulaire. Comme l'adrénaline et les corticoïdes en général, elle a une action dépolarisante. Elle favorise l'intrusion sodée. Le sodium intracellulaire augmente et entraîne une hyper-hydratation cellulaire.

La D.O.C.A. agit sur la contractilité du myocarde selon Hadju et Szent-Gyorgyi, en modifiant l'activité sélective de la membrane par laquelle cet organe décide de la composition ionique intracellulaire et gouverne ainsi le comportement de l'actomyosine. La cortisone a une action surcouplante. Bourne dit qu'elle agit sur la succino-déshydrogénase des disques intercalaires.

8. Les vitamines

Les vitamines sont des combinaisons organiques qui doivent être fournies à l'organisme en très petite quantité et d'une façon continue.

La petitesse des doses exclut l'utilisation en temps que source d'énergie ou constituant direct du cytoplasme.

En tant qu'enzymes, les vitamines jouent un rôle beaucoup plus important que nous ne pouvons le prouver scientifiquement. Depuis le début de l'étude des vitamines, une division entre les liposolubles et les hydrosolubles a été établie. Nous la conserverons au dépens de la classification physiologique qui distingue les hormovitamines et les enzymovitamines, en tenant compte de leurs propriétés fonctionnelles spécifiques pour chacune.

VITAMINES LIPOSOLUBLES.

Parmi les vitamines liposolubles, seule, la vitamine E a une action cardiaque. Comme le rappelle Blajan, Butturini a montré, en 1942, que le rein carencé ne présentait pas de lésion ni de rythme anormal, jusqu'au 6^e mois. A partir du 9^e mois, les fibres pâlisser^{nt} et leur structure disparaît. Au bout d'un an, le rythme tombe de 180 à 400. Les noyaux du sarcoplasme dans le ventricule gauche sont décolorés. Au 15^e mois le rythme est à 340 et on note une prolifération parvicellulaire.

Gullickson et Calverley, en 1946, constatant des morts subites dans un troupeau de bétail carencé en vitamine E ont trouvé des lésions microscopiques d'atrophie et de dégénérescence des fibres cardiaques.

Des électrocardiogrammes pratiqués sur des animaux vivants ont montré une diminution de l'activité fonctionnelle du myocarde, avec diminution de l'amplitude des complexes QRS, augmentation de la durée des intervalles P.R., Q.R.S. et Q.T.

La carence est responsable de lésions dégénératives et nécrotiques qui augmentent la consommation d'oxygène. Il s'ensuit une diminution de l'énergie de la contraction et une baisse de rendement. L'ensemble aboutit à l'insuffisance cardiaque progressive avec dilatation. Chez le chat carencé, Gershoff a trouvé une endocardite et des signes de myosite.

Valat aurait guéri par la vitamine E un cas de myocardite caractérisé à l'électrocardiogramme par un aplatissement net de l'onde T, en un mois, et nettement prolongé un cas d'asystolie irréductible. Skelton a eu avec elle de nombreuses et nettes améliorations chez l'homme atteint d'infarctus, d'angine de poitrine et de troubles vasculaires, bien que Makinson dise qu'elle soit sans action sur l'angine de poitrine mais pourrait agir sur les œdèmes cardiaques et sur l'hypertension.

Par de très faibles doses, pendant plusieurs semaines, Lambert en Irlande dit avoir guéri 50 cardiopathies du chien et du chat.

Dans le traitement de la claudication intermittente, William a eu des améliorations, comme Boyd ; Vogelsang et Shute ont une opinion nuancée ; Hamilton mauvaise.

La vitaminisation E fait disparaître les anomalies électrocardiographiques, diminue la consommation d'oxygène et augmente la capacité de travail du cœur (Guilleman).

Sur le cœur isolé de lapin, Vaccari a montré que l'effet variait suivant la dose. A forte dose dépressive, le débit coronaire diminue ainsi que la force systolique. A faible dose la résistance à l'hypoxie augmente.

Pin a cherché à connaître le mécanisme d'action de la vitamine E. Ainsi a-t-il déterminé les variations de la teneur en créatine d'un gramme de muscle cardiaque en fonction de la concentration en vitamine E d'une solution de Ringer. Il en conclut que la vitamine E est tonicardiaque parce que c'est un catalyseur de la contraction cardiaque et un régulateur de la créatine.

A côté des vitamines E, A et K, l'ubiquinome est un nouveau facteur liposoluble dont le cœur est très riche. Son importance semble croître chaque jour. Sa signification biochimique est centrée sur son intervention dans le système mitochondrial des transporteurs d'électrons. Son dérivé, l'ubichroménol, est proche de l'alpha-tocophérol et a suscité de nombreux travaux.

VITAMINES HYDROSOLUBLES.

Dans ce groupe, les vitamines B ont une action nette.

Vitamine B1.

Wenckebach le premier, en 1934, décrit les signes dus au « cœur bériberique » : tachycardie, cardiomégalie, à prédominance droite, hypotonie artériolaire, et finalement, insuffisance cardiaque.

Ces lésions cardiaques ont surtout retenu l'attention depuis qu'on considère la polynévrite alcoolique comme liée à un trouble de l'assimilation de la vitamine B1.

En Amérique, Campbell et Allison, Weiss et Wilkins, Goordhart et Joliffe, en France, Lian, Facquet et Langeron l'ont soutenu.

La thiamine entre dans la formation d'une coenzyme du cycle de Krebs : la cocarboxylase pyruvique et alpha-cétoglutarique qui, avec une protéine, donne la carboxylase, enzyme arrachant une molécule de gaz carbonique et la libérant pendant la dégradation de l'acide pyruvique et de l'acide acétique.

En cas d'avitaminose B1, on obtient un trouble cardiaque métabolique par blocage relatif de la formation d'acétyl-coenzyme A et l'accumulation d'acide pyruvique.

Vitamine B6.

La vitamine B6 ou pyridoxine est un agent des transaminations. Sa phosphorylation aboutit à la formation d'une coenzyme : le pyridoxal-5-phosphate, qui intervient à plusieurs stades du métabolisme des acides aminés.

L'intervention de la vitamine B6 est aussi décisive dans le métabolisme des protides qu'est l'action de la vitamine B1, dans l'utilisation des glucides (Bernard).

Elle aurait aussi une action métabolique dans les processus de néoglycogénèse. Elle permet la désaturation des acides gras athérogènes.

Le tissu cardiaque est le plus riche en vitamine B6. Sa carence conduit à des troubles métaboliques exprimés par des perturbations électrocardiographiques sur le segment ST.

L'intérêt de la vitamine B6 en cardiologie est grand. Elle potentialise les tonicardiaques et les diurétiques mercuriels. Elle peut faire régresser les troubles cardiaques engendrés par les épreuves d'effort.

Plas et Chailley-Bert ont montré la disparition des extrasystoles ventriculaires, des troubles fonctionnels, et des perturbations électrocardiographiques du type ischémie-lésion sur des jeunes sportifs. Cécile a amélioré plusieurs syndromes de dismétabolisme cardiaque lié à l'effort, chez les sportifs, grâce à la vitamine B6. Les hautes doses accélèrent la régression des troubles et des dénivellations, tout en ayant un effet préventif sur leur retour.

Chez les cardiaques, l'adjonction de vitamine B6 aux mercuriels augmente de 60 % l'élimination urinaire.

La vitamine B6 s'oppose à l'agglutination intravasculaire des globules rouges. Dans le traitement de la maladie de Raynaud, la vitamine B6 a une action anti-athéroscléreuse brillante.

Vitamine B12.

Cette vitamine B12 agit dans un grand nombre de cas parce qu'elle intervient au niveau de processus biochimiques de la vie même de la cellule.

Selon Chauchard, elle prédomine, avec la vitamine A, sur le myocarde.

Manrique, à l'Equateur a bien vu qu'elle est capable, chez certains cardiaques décompensés, de remédier à l'insuffisance du cœur. Son action diurétique est égale à celle de la digitale. Elle est efficace, entre le 6^e et le 18^e jour du traitement, à la dose, chez l'homme, de 30 gammas par jour.

La vitamine B12 est un facteur polyvalent d'anabolisme en général. C'est là sans doute la raison pour laquelle elle nous a donné, en association avec les vitamines B1 et B6, des résultats satisfaisants dans certaines cardiopathies.

L'acide pantothénique.

L'acide pantothénique entre en jeu dans le co-enzyme A du cycle de Krebs. Il participe à la formation d'acétate actif par l'utilisation des radicaux acétylés provenant de la dégradation oxydative de l'acide pyruvique.

Il permet, selon Benda et Moser, d'abaisser le taux d'acide pyruvique qui s'élève dans les intoxications et les décompensations cardiaques. Encore faut-il que le taux soit extrêmement élevé sans que l'acide pantothénique permette un retour au taux normal d'acide pyruvique.

Vitamine B2.

La vitamine B2 ou riboflavine entre dans le F.A.D. du cycle de Krebs. Dans le myocarde de l'homme, on a isolé une 1-lyxoflavine qui ne diffère de la riboflavine que par le remplacement d'une chaîne ribityl par son isomère.

Vitamine PP.

L'amide nicotinique entre dans le D.P.N. et les deux coenzymes 1 et 2, qui sont des dinucléotides d'adénine et d'amide nicotinique, transporteurs d'hydrogène.

La vitamine C.

La vitamine C, transporteur d'hydrogène cellulaire entre dans le métabolisme des glucides, depuis le foie, jusqu'au muscle. Sa carence entraîne une diminution du phosphagène. Elle a une action sur la perméabilité cellulaire. D'après Laborit, elle agirait de façon très semblable à l'acétylcholine sur la fibre myocardique. Elle aurait une « action d'orientation métabolique ».

9. Les enzymes

Les enzymes sont des catalyseurs protéiques thermolabiles produits par les organismes vivants. Leurs propriétés générales sont, outre leur spécificité, leur activité intense, leur sensibilité au pH du milieu, à la température, aux hautes pressions et aux radiations.

Il existe des activateurs et des inhibiteurs de leur action désignés sous le nom d'effecteurs.

Les coenzymes sont les activateurs directs et font partie du système diastasique lui-même.

Les activateurs indirects agissent en transformant une proenzyme inactive en enzyme active, en faisant cesser un effet inhibiteur, en empêchant l'enzyme de subir des modifications qui la rendraient inactive ou en transportant une substance nécessaire comme l'hydrogène.

Les inhibiteurs réversibles peuvent être compétitifs. Leur structure en général est semblable au substrat. Les anti-enzymes ont une action directe et spécifique.

Parmi les activateurs de la phosphorylase, citons l'adrénaline, le glucagon, l'A.C.T.H., et la 5 H.T.

L'hexokinase est activée par l'insuline.

La myosine A.T.Pase est activée par les sels de calcium qui contribuent à augmenter l'amplitude des contractions de la fibre myocardique. Dans le même ordre d'idée, Auditore et

Murray ont montré que l'A.T.P.ase est constituée de deux parties : l'une activée en présence de magnésium, l'autre en présence de sodium et potassium.

Le glucose 6-phosphate et la 6-phospho-gluconate-déshydrogénase de la voie des pentoses sont activées par le calcium et le magnésium.

Les déshydrogénases sont activées par le calcium et le magnésium.

La phosphorylase est inhibée par l'acétylcholine, elle-même inhibée par l'atropine. La phosphorylase active est inactivée par une phosphodiesterase inhibée elle-même par les méthylxanthines comme la caféine.

L'hexokinase est inhibée par l'adrénaline et les corticoïdes surréniaux.

Dans l'Embden-Meyerhof, la glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase est inhibée par le monoiodacétate. L'énolase est inhibée par le chlorure de sodium. L'N.A.D.H.2 est réduit par le passage lactique-pyruvique.

Dans le Krebs la succinique-déshydrogénase est inhibée par le malonate. Après une heure d'hypothermie à 25°C, l'activité baisse dans le cœur du rat. Le phénomène est réversible dès 37°C.

La pénétration de l'acétyl-coenzyme A dans le Krebs est inhibée par le fluoro-acétate.

L'A.T.P.ase serait inhibée par le magnésium selon Laborit, et par les phénothiazines qui diminuent l'amplitude contractile. Le magnésium est dépresseur de la contraction.

Dans la voie des pentoses, le G-6-P et la 6-phosphogluconate-déshydrogénase sont inhibés par les sels de cuivre et une phénothiazine : la thiopérazine.

Dans la chaîne des transporteurs, les cytochromes sont inhibés par les cyanures. Dans l'infarctus du myocarde expérimental, ils disparaissent pratiquement du muscle cardiaque. Margoliash a déterminé la séquence amino-acide du cytochrome C du cœur de cheval. Ce cytochrome C a un poids moléculaire d'environ 13.000 et ne franchit pas la membrane cellulaire saine. Quand celle-ci est rendue perméable par des circonstances pathologiques, on peut enrichir artificiellement les tissus en cytochrome C par perfusion veineuse de cette enzyme, normalisant la respiration cellulaire des tissus.

Les cytochromes découverts en 1886 par Mac Munn font partie des constituants de la succino-oxydase, système enzymatique respiratoire de la cellule en aérobiose.

Si l'un est détruit, la déshydrogénation de l'acide succinique en acide fumarique est impossible.

La succino-oxydase est localisée sur les mitochondries des cellules aérobies. Elle a un rôle dans l'oxydation des acides gras, le métabolisme des hydrates de carbone et la phosphorylation oxydative.

L'acide carbonique est produit aussi bien par le cycle tricarboxylique que par la voie oxydative directe. Son accumulation intra-cellulaire favorise l'accroissement du potentiel de membrane par celui du rapport carboné intra-cellulaire/extracellulaire.

L'acétazolamide inhibe la carbo-anhydrase et gêne la formation d'acide carbonique intra-cellulaire et, par contre-coup, la repolarisation. Elle ralentit le rythme et augmente l'amplitude contractile de l'oreillette isolée. La fonction circulatoire est améliorée.

La leuciaminopeptidase est une enzyme qui n'est pas seulement élevée dans les lésions vésiculaires et pancréatiques, mais aussi dans l'infarctus avec choc et collapsus, et les formes rapidement compliquées de défaillance cardiaque. L'anoxie hépatique en est responsable. Son dosage a une valeur pronostique.

Schnatz a trouvé que le tissu cardiaque a une activité lipasique sur les lipoprotéines, activité associée avec les particules cellulaires les plus lourdes.

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent spécifiquement le transfert du groupement alpha-aminé des aminoacides sur la fonction cétonique des alpha-céto-acides. La S.G.O.T. (transaminase sérique glutamique-oxalacétique) paraît plus spécifique d'un signe de nécrose du myocarde, la transaminase sérique glutamique-pyruvique d'un signe de nécrose hépatique (Thomas).

Au cours de l'infarctus, la courbe du taux de la S.G.O.T. débute dès la 4^e heure, atteint un pic vers le 3^e jour, et redescend à un taux normal vers le 8^e jour. A condition de répéter les dosages, la valeur diagnostique de l'infarctus ne serait pas à négliger, surtout en cas de crise aiguë et prolongée de coro-

narité sans signes certains électrocardiographiques. Dans les diverses affections cardiaques, il n'y a jamais d'augmentation du taux de la S.G.O.T., sauf, exceptionnellement chez l'homme, dans certaines tachycardies paroxystiques et oblitérations artérielles cérébrales.

La mono-amine-oxydase est une enzyme puissante qui se trouve dans les mitochondries de presque tous les tissus.

Elle catalyse les amines et par oxydation les transforme en aldéhydes, ces dernières se trouvant ensuite métabolisées par divers processus.

Elle est formée de 2 coenzymes :

— le F.A.D. (flavine, adénine, dinucléotide),

— le phosphate de pyridoxal.

Dès 1937, Blaschko a montré son rôle dans la dégradation de la tyramine, la tryptamine, l'octopamine, la sérotonine (5 hydroxy-tryptamine ou 5 H.T.) et dans celle des catécholamines dont fait partie la phénylalanine.

La phénylalanine, par une double hydroxylation en deux temps est transformée en déhydroxyphénylamine ou D.O.P.A., précurseur métabolique non toxique. A partir de cette D.O.P.A., sont formées les trois substances physiologiquement actives : dopamine, adrénaline et noradrénaline.

La voie catabolique principale de ces deux dernières substances aboutit à l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy-mandélique, ou acide vanillyl-mandélique ou V.M.A., substance éliminée par l'urine.

L'inhibition de la M.A.O. entraîne donc une destruction incomplète et une accumulation d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine en même temps que l'activité psychique et motrice est stimulée.

Si l'on envisage avec objectivité le bilan des connaissances actuelles sur le mécanisme d'action des I.M.A.O., il est difficile de ne pas être inquiet lorsqu'on administre à l'homme de tels produits.

Il n'y aurait pas de rapports certains entre les propriétés thérapeutiques de ces médicaments et leur activité inhibitrice de la M.A.O.

De même, on sait maintenant que les inhibiteurs de l'anhy-

drase carbonique ont une action diurétique sans rapport nécessaire avec leur pouvoir anti-enzyme.

Néanmoins, les I.M.A.O. font disparaître chez l'homme les crises douloureuses d'angine de poitrine. La fréquence, la gravité et l'évolution des infarctus ne sont pas influencés. Ils évitent l'épuisement métabolique dans des situations d'irrigation insuffisante et permettent un métabolisme plus physiologique de la fibre.

Il est curieux qu'ils ne soient pas responsables de modifications électrocardiographiques.

10. Les médiateurs chimiques

L'acétylcholine est responsable d'une fuite potassique vers l'extérieur de la cellule en étroite relation avec l'augmentation de tension. D'après Holland, l'acétylcholine sur le cœur isolé enrichit ou appauvrit la fibre en ions K^+ suivant le rapport entre K_i et K_e . Si K_i est élevé, K_e abaissé, l'acétylcholine libère du potassium. Dans le cas contraire, le muscle cardiaque s'enrichit.

L'acétylcholine diminue la rentrée du sodium dans la cellule myocardique.

Spardolini émet l'hypothèse qu'il existerait un métabolisme acétylcholinique spontané dans le muscle cardiaque. L'automatisme contractile de la fibre en dépendrait et il pourrait être remarquablement accéléré par les influx du vague. Le mécanisme vagal de la régulation cardiaque est un phénomène de facilitation s'exerçant sur la formation endogène de cette substance.

Le vague est vaso-constricteur des coronaires. Le sympathique vaso-dilatateur.

Aurep et Ségat pensent qu'il y aurait un tonus du vague et une adaptation par augmentation du débit coronaire, quand le régime ventriculaire augmente.

11. Les digitaliques

Au début, les digitaliques étaient des « remèdes de bonne femme », comme celle qui inspira Withering. La mère de Nativelle était cueilleuse d'herbes. Bien que les glucosides cardia-

ques soient utilisés depuis 200 ans, les recherches sur les applications cliniques et leurs effets sur le tissu cardiaque datent d'une quarantaine d'années. L'isolement de la digitaline cristallisée est un fleuron de la pharmacopée française.

On a mis en évidence les structures chimiques des glucosides cardiaques, mais on n'en a pas pu faire la synthèse.

La relation entre la structure moléculaire et l'activité pharmacodynamique est fort mal connue. Les méthodes de dosages de leur activité ne sont pas satisfaisantes. Leur mode d'action et leur métabolisme ne sont pas totalement éclaircis.

Il reste que, pour nombre-d'auteurs, dont Froment, tous les types d'insuffisance cardiaque en sont justiciables : les dysrythmies sinusales, aussi bien que la fibrillation auriculaire ou le bloc de branche. Les digitaliques ont donc constitué une véritable révolution.

La digitale n'a pas d'action préventive sur l'effet Cohn, modification de la repolarisation ventriculaire.

Elle a une action chronotrope négative. Comme Good l'a montré en 1939, le ralentissement est d'abord dû au tonus vagal, puis à une action directe sur le myocarde.

Elle diminue la conductibilité (action dromotrope négative).

Les essais poussés de réduction rythmique sont toutefois dangereux en présence des tachycardies supra-ventriculaires, avec « bloc auriculo-ventriculaire partiel » qui joue les flutters véritables. Ces derniers sont une indication classique de digitalisation. Les premiers exposent aux risques de mort subite (Lown).

Elle régularise le cœur par son action bathmotrope négative.

La digitale, enfin, renforce l'énergie des systoles ventriculaires et agit sur le tonus diastolique (action inotrope et tonotrope positives). Cette action, dit Laborit, est due à la gêne de la rentrée cellulaire du potassium. Tuttle n'en est pas convaincu.

Selon Froment, l'action digitalique est due à une modification de la perméabilité de la membrane myocardique au potassium. L'hypokaliémie, c'est vrai, facilite les signes d'intolérance à la drogue.

Bing a constaté, en 1958, qu'elle n'a pas d'effet sur la consommation du glucose ni du lactate, ni du pyruvate, ni des acides gras, ni des acides aminés, ni des corps cétoniques.

Wollenberger a étudié l'utilisation du glucose marqué au carbone 14 par le muscle cardiaque sous l'action d'un glucoside cardiaque. Il remarque que le glucoside diminue l'utilisation du glucose augmente la production de gaz carbonique. L'oxydation accrue du glucose correspond à une diminution parallèle de la glycolyse. La teneur en glycogène reste constante. Le glucoside agirait sur le système de la déshydrogénase lactique, et accélérerait l'oxydation de l'acide lactique en pyruvate.

Schaer a trouvé que l'attachement des glucosides cardiaques à la myosine du muscle squelettique a une base équimolaire et que la force de l'attachement dépend des glucosides.

Dans la dilatation aiguë du cœur du chien, le taux élevé d'excrétion d'aldostérone est diminué par la digitale mais seulement si celle-ci améliore la situation hémodynamique.

Grozdzak ne fait pas l'interprétation des changements biochimiques qui prennent naissance dans le myocarde après l'administration des glucosides cardiaques. Il constate l'accroissement des réserves en glucides, reflet pour certains auteurs de la base de l'action cardiaque, pour d'autres, signe évident de leur toxicité.

Dans l'intoxication par la digitoxine, le premier jour, le métabolisme des glucides augmente, puis il diminue. Celui du cholestérol augmente légèrement, mais ni les graisses neutres, ni les phospho-lipides ne subissent de changement.

L'Ouabaïne, préparée à l'état cristallisé par Arnaud, a une absorption quasi immédiate. Son action est plus brutale, plus violente que la digitale. Si elle ralentit beaucoup moins, elle renforce plus. Son action est plus importante sur l'excitabilité ; elle ne s'accumule pas.

L'action de l'Ouabaïne sur les échanges calciques, et la contraction cardiaque subit l'influence du rythme cardiaque.

Gersmeyer l'a étudiée sur l'oreillette de cobaye. Quand le rythme augmente, la concentration du produit ayant un effet inotrope devient progressivement plus toxique.

L'effet thérapeutique de l'ouabaïne résulte d'une mobilisation plus grande du calcium tissulaire qui se produit à chaque battement cardiaque. Quand le taux de mobilisation du calcium tissulaire dépasse une valeur critique, des modifications toxiques se manifestent, des arythmies par exemple.

L'ouabaïne diminue l'amplitude d'action et la durée du potentiel de repos.

Les effets, de toute façon, ne dépendent pas d'une libération de catécholamines. A dose toxique, l'ouabaïne produit une arythmie. L'hypothermie en diminue la fréquence, mais ne diminue pas la mortalité.

Les sténoses mitrales et aortiques sont une contre-indication de l'ouabaïne (Lenègre).

12. Les autres médicaments cardiotropes

En cardiologie humaine et vétérinaire, de nombreux autres produits sont utilisés depuis les analeptiques cardio-vasculaires et respiratoires jusqu'aux médicaments à visée purement coronaro-dilatatrice, en passant par les médicaments de la douleur angineuse.

LES BASES XANTHIQUES.

La théobromine qui est une diméthyl-xanthine est un médiocre analeptique. Associée à l'éphédrine ou un méthylamino-propanol, son action est potentialisée.

La théophylline a des propriétés diurétiques et antispasmodiques, en plus des mêmes effets que la caféine (triméthyl-xanthine). Elle stimule parfois les noyaux centraux du vague, ce qui conduit à une légère bradycardie, alors que, le plus souvent, elle augmente l'amplitude des contractions et le rythme en dilatant les coronaires.

LE CAMPHRE.

Lui-même, ses isomères (par exemple l'hexetone) ses dérivés solubles dans l'eau comme les sels de l'acide campho-carbonique (Anacamphre ND), de l'acide campho-sulfonique (Camphostyl, Solucamphre, Spartocamphre, Oxypinocamphone, Oxyterpol, Camphamédrine N.D.) sont utilisés tout comme ses

succédanés, de constitution différente (Cardiazol, Coramine N.D.).

La littérature concernant les effets du camphre sur le cœur montre des divergences si considérables qu'on est conduit à penser que ceux-ci sont inconstants et imprévisibles. Par exemple, la pression sanguine peut tomber par suite d'une vasodilatation périphérique, ou augmenter légèrement comme conséquence d'une stimulation centrale vasomotrice. L'action du camphre sur le système nerveux de commande du cœur est toutefois une réalité démontrée. Là réside peut-être le secret de l'absence de nocivité de cette substance sur le myocarde. Si le myocarde est incapable de répondre à la stimulation due au camphre, il ne répond pas et maintient ainsi sa fort relative intégrité.

LA SPARTÉINE.

Cet alcaloïde se distingue des précédents analeptiques par son action inotrope positive sur le cœur lui-même. Elle régularise et ralentit le rythme tandis que son action est dépressive sur le système nerveux central. La corrélation entre ces effets n'est pas totalement élucidée.

LES AMINO-ALCOOLS.

L'Heptaminol, plus encore que l'Aranthol, a un tropisme semblable à l'ouabaïne, bien que sa structure soit très différente. Il est tonique du myocarde, élève les débits coronaires et cardiaques.

LES ANTI-COAGULANTS.

Les anticoagulants dans l'infarctus du myocarde de l'homme sont un moyen prophylactique et non curatif. Certains les utilisent dans tous les infarctus quel qu'en soit le pronostic (Meltzer) ; d'autres (Russek, Rosenberg), considérant que le danger des accidents hémorragiques est égal sinon supérieur à la protection qu'ils peuvent conférer, ne les utilisent que dans des cas très graves, où les troubles circulatoires causés par l'insuffisance cardiaque peuvent contribuer à la stase veineuse et aux complications thrombo-emboliques.

Notons en passant que l'héparine, en plus de son action anti-coagulante, a une action anti-anoxique certaine (Larcan).

• LES NITRITES.

Les nitrites sont les grands médicaments de la douleur angineuse. Ils procurent une inhibition centrale de la transmission douloureuse. De plus, ils relâchent les fibres lisses des plus fins vaisseaux sanguins ; en particulier leur action est élective sur les artères coronaires et sur les artères faciales. Ils diminuent la pression sanguine ; l'hypotension orthostatique est un effet secondaire.

Le tonus musculaire est diminué, mais la cellule musculaire peut se contracter autant qu'une autre si elle est soumise à une stimulation adéquate. Selon Mcciani et Brina, au niveau du myocarde, l'action des nitrites est anti-catécholaminique. Il y a donc épargne d'oxygène, amélioration de l'anoxie et augmentation du débit coronaire quand les vaisseaux ne sont pas trop sclérosés.

Le danger de l'action rapide et puissante de la trinitrine réside dans la dilatation trop brutale de la lumière artérielle. Ainsi, les trinitrines-retard sont-elles des nouvelles formes galéniques qui permettent l'espacement des prises au cours du traitement.

La vasodilatation périphérique soulage le ventricule gauche et celle des vaisseaux pulmonaires soulage le ventricule droit.

LES CORONARO-DILATATEURS.

En dehors des crises, les cliniciens utilisent ces substances dont l'action est, reconnaissons-le objectivement, parfois assez théorique. On en vient même à se demander, à juste titre, si l'effet bénéfique des vaso-dilatateurs, quand il existe, ne serait pas dû au fait qu'ils se comportent comme des transporteurs d'hydrogène prenant la relève de l'oxygène et réamorçant ainsi le métabolisme cardiaque perturbé par l'absence ou le déficit de cet élément.

La Khelline, extraite d'Amni Visnaga, a une action antispasmodique sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins, de l'intestin, de l'utérus et des bronches. Le myocarde lui-même

n'est pas altéré ou stimulé par les doses qui augmentent le débit sanguin coronaire.

Parmi beaucoup d'autres, citons l'Aminophylline, les Cromones, la Vibeline, l'Amplivix, la Persantine, la Segontine, le Vastarel... La Segontine, dit-on, abaisse le taux des catécholamines cardiaques et diminue ainsi la consommation d'oxygène.

LE THIOCYANATE.

Le thiocyanate est beaucoup utilisé dans l'hypertension. Il diminue la pression de 40 à 70 % et il a un effet sédatif central. On ne connaît pas bien le mécanisme de son action.

LA QUINIDINE.

Il nous faut bien reconnaître que l'on connaît très peu de choses, là aussi, sur les effets métaboliques de la quinidine sur le muscle cardiaque. Ceux-ci pourraient servir à expliquer les altérations observées dans la concentration qui est très affaiblie et l'excitabilité déprimée, tandis que la période réfractaire et le temps de conduction sont considérablement augmentés. Son action vagolytique sur le cœur est analogue à celle de l'atropine, mais moins profonde.

L'arrêt cardiaque est le risque de la régularisation des arythmies par la quinidine. La fréquence des accidents est faible, mais elle justifie en clinique humaine, un équipement de réanimation, utilisant, par exemple, les techniques de l'entraînement électro-systolique (stimulateur), le choc électrique externe (défibrillateur) et le massage cardiaque à thorax fermé, associé bien entendu à la respiration artificielle.

En passant, soulignons les risques du traitement chirurgical des crises très rapprochées, pluri-quotidiennes d'angine de poitrine chronique, visant à supprimer là aussi, la douleur : talcage du péricarde ou désobstruction mécanique des coronaires.

LES DIURÉTIQUES.

L'aminophylline et la théobromine, comme diurétiques, sont d'un bon appoint dans l'insuffisance cardiaque parce qu'elles

diminuent la masse sanguine et hydro-saline. Avec succès, on peut utiliser les spironolactones, antagonistes de l'aldostérone au niveau du rein, l'acétazolamide, les résines échangeuses d'ions, les diurétiques mercuriels dont on connaît par ailleurs le mode d'action. Il faut éviter les déséquilibres électrolytiques, l'élimination massive des chlorures, ou la fuite excessive de potassium.

LES CORTICOÏDES.

Les corticoïdes agissent souvent dans les insuffisances cardiaques irréductibles, allant jusqu'au bloc complet provoqué par un infarctus (Dall). Le risque, pour certains sujets, de rétention hydro-saline, donc d'aggravation de la surcharge œdémateuse subsiste néanmoins.

Est-ce par leur action anti-inflammatoire, anti-exsudative spectaculaire soulageant la dyspnée, par leur effet de facilitation sur la conduction auriculo-ventriculaire, par une stimulation du nœud de Keith et Flack ?

La dexaméthazone ou hexadécadrol s'opposerait même aux perturbations hémodynamiques qu'entraîne une défaillance cardiaque, les corrigerait en rendant le myocarde plus sensible aux tonicardiaques.

Si la désoxycorticostérone semble incapable d'améliorer les conditions circulatoires dans l'insuffisance cardiaque chronique, la cortisone, elle, est active. Elle augmente le volume de la chasse ventriculaire et diminue la fréquence cardiaque ; chez la plupart, elle a un effet diurétique. Malheureusement, elle augmente beaucoup la coagulabilité sanguine, non pas par stimulation des plaquettes, mais par relèvement du taux de prothrombine, conséquence du rétablissement de la fonction cellulaire hépatique qui s'améliore dès que la stase veineuse diminue.

Klausgraber préfère, à la cortisone, les extraits totaux de surrénale, qui apportent les diverses fractions de stéroïdes dans des proportions physiologiques.

LES EXTRAITS DE FOIE.

Le traitement par les extraits de foie des cardiopathies est une des meilleures indications à visée métabolique pure.

En effet, le foie lyophilisé non seulement améliore l'état général (appétit, poids, forces, psychisme) et les troubles nutritionnels généraux parmi lesquels nous rangeons les perturbations hépatiques suscitées par l'insuffisance cardiaque, mais encore il corrige les insuffisances métaboliques. N'apporte-t-il pas justement, et en proportions équilibrées, les éléments glucidiques, lipidiques et aminés, les vitamines et les enzymes indispensables au bon fonctionnement du muscle cardiaque ? Et si, en plus de cet effet direct des extraits hépatiques sur le myocarde, on observe un effet diurétique, par suite du rôle du foie sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes, on ne peut que s'en féliciter.

Bien que nous n'ayons pas passé en revue, dans cette rapide étude, tous les tonicardiaques, nous voyons que beaucoup n'agissent que par l'intermédiaire du système nerveux de commande du cœur. Si, pour certains, l'action myocardique est certaine, le mécanisme intime de cette action sur le myocarde reste mal précisé. Sa connaissance précise doit nous fournir les moyens d'élucider les changements chimiques et enzymatiques qui précèdent et accompagnent les cardiopathies.

Laborit, en fin de compte, est un de ceux qui, à l'heure actuelle, accordent l'importance la plus grande à l'élément métabolique de la thérapeutique de l'infarctus en administrant ces substances permettant à la cellule de produire et d'utiliser l'énergie : l'association insuline et glucose, les sels de potassium, les aspartates... dans un « environnement ionique » équilibré.

CHAPITRE III

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES ET EXPERIMENTATIONS CLINIQUES

1° LES VITAMINES :

Connaissant :

— d'une part le rôle de la thiamine dans la formation de la cocarboxylase pyruvique et alphacétoglutarique, cette coenzyme du cycle de Krebs nécessaire pour l'utilisation des glucides en aérobiose,

— d'autre part l'action de la pyridoxine dans les transaminations au cours du métabolisme des acides aminés,

— enfin l'effet de la cyanocobalamine dans les processus biochimiques de la vie cellulaire elle-même ;

Nous avons cru bon d'utiliser ces trois vitamines, en association et à différentes posologies, à l'exclusion de tout tonique cardiaque, dans différentes cardiopathies du chien (observations n°s 1, 2, 3, 4).

2° LES ASPARTATES :

Ces produits intermédiaires du métabolisme des acides aminés en aérobiose, comme en anaérobiose, apportent de l'acide oxaloacétique par oxydation et désamination. Ils « réamorceront le cycle de Krebs » quand celui-ci, pour des raisons variées est perturbé (observations n°s 5, 6, 7).

3° LES EXTRAITS DE CŒUR :

Ces extraits apportent tous les éléments ioniques, vitaminiques, enzymatiques et métaboliques du myocarde intact.

Nous en avons essayé de différentes provenances et par diverses voies. Nos observations portent les numéros 8 à 17.

Notre iconographie comporte plusieurs centaines d'enregistrements électrocardiographiques qu'il nous était matériellement impossible d'insérer dans cette étude. Aussi ces documents sont-ils déposés au laboratoire de pathologie médicale de M. le Professeur Florio, département « Electrocardiographie », à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

OBSERVATION N° 1

Une chienne cocker noire de 11 ans, 13 kilogs, est présentée le 11 janvier 1964 pour tumeurs mammaires multiples. L'animal est obèse, triste et abattu. On note du muco-pus à l'angle interne des yeux.

Au niveau de la pointe du cœur, on perçoit un frémissement cataire. Le pouls est petit, filant, de 90 par minute.

L'auscultation permet d'entendre un rythme un peu accéléré, régulier, avec une légère disparition de l'arythmie respiratoire. Le deuxième bruit est éclatant, renforcé. Un souffle systolique, surtout entendu au niveau de la pointe du cœur et dans ses 2/3 postérieurs, couvre le premier bruit. Il est en jet de vapeur, de grande intensité, rude et rapeux.

Un électrocardiogramme est pratiqué avant tout traitement.

En D1 :

La ligne isoélectrique est remplacée par une ondulation régulière de faible amplitude. C'est un flutter de type 9/1 ;

L'onde R a une amplitude de 0,55 mv, une durée de 0,20 seconde.

En D2 :

L'onde P est petite (0,05 mv), crochetée, d'une durée normale ;
L'intervalle PQ dure 0,08 seconde ;

L'onde Q est positive et mesure 2,70 mv ;

Le segment ST est décalé de 0,10 mv au-dessous de la ligne isoélectrique ;

L'onde T a une amplitude positive.

En D3 :

P est à peine visible, le complexe QRS est positif ;

L'onde Q est négative — 0,05 mv ;

L'onde R a une amplitude de 1,75 mv ;

ST est encore décalé.

En aVR :

On retrouve la même ondulation de la ligne isoélectrique ;
P est négative, crochetée de — 0,05 mv ;
QRS est négatif.

En aVL :

P crochetée positive vaut 0,05 mv ;
Q est positive et atteint 0,35 mv ;
ST est sous-dénivélé ;
T est négative.

En aVF :

L'onde R est négative, arrondie, de — 0,30 mv et d'une durée égale à 0,08 seconde ;
Une petite onde Q existe.

Pour soigner cette endocardite et cette myocardite à évolution chronique, au lieu et place de tout toni-cardiaque, la chienne reçoit chaque jour, pendant 10 jours, une injection intra-musculaire d'une association de vitamines B1 (50 mg), B6 (250 mg), B12 (1 mg).

L'état général s'améliore rapidement. L'animal est plus gai, mange avec appétit.

A la fin du traitement, la palpation du pouls permet de compter 130 pulsations par minute. Le pouls est moins filant, moins régulier. Le frémissement cataire est perçu avec autant d'intensité.

A l'auscultation, le souffle holo-systolique existe toujours, mais il est plus rude et rapeux.

Un électrocardiogramme montre :

En D1 :

Une onde P positive asymétrique de 0,15 mv de hauteur ;
Q mesure — 0,20 mv ;
R est positive d'inégale hauteur : les extrêmes sont 1,40 et 2,00 mv ;
Il y a un raccordement supérieur, avant une onde T en dôme et arrondie.

En D2 :

P est positive, crochetée, de 0,10 mv ;
Q est normale ;
R mesure de 2,6 à 2,9 mv ;
T est négative.

En D3 :

Il n'y a pas d'onde P ;
L'onde R seule a 1,5 mv ;
T négative, mesure — 0,15 mv.

En aVR :

P est négative, arrondie, de — 0,05 mv ;

R mesure 1,9 mv ;

T est positive 0,10 mv.

En aVL :

R mesure 1,8 à 2,2 mv ;

T est négative, ce qui est une anomalie : — 0,20 mv.

En aVF :

Les ondes R sont crochetées, de très faible amplitude : 0,15 mv.

En conclusion, l'onde T est trop profonde par rapport à l'onde P.

Comparativement avec le début du traitement :

— La fonction inotrope est très augmentée sur P et QRS.
Un stimulus sinusal est rétabli. Le flutter auriculaire a disparu ;

— Le rythme est accéléré (fonction chronotrope positive) ;

— La conductibilité n'est pas changée ;

— L'excitabilité est retrouvée, augmentée (fonction bathmotrope positive).

L'activité réactionnelle ou compensatrice est améliorée.

OBSERVATION N° 2

Une chienne genre papillon, 11 ans, 6 kilogs, est présentée le 4 janvier 1964 pour adynamie, amaigrissement et mauvais état général.

Le faciès est sculpté, les globes oculaires sont enfoncés dans les orbites. On voit du muco-pus à l'angle interne des yeux. La température est de 37°8. Du jetage desséché obstrue les narines. La respiration est costale, dyspnéique, discordante, ample, de 20 mouvements par minute. L'abdomen est atteint de ptose ; l'animal est constipé.

La palpation du larynx provoque une toux petite, sèche, avortée. Le poulx au niveau de la fémorale est difficile à percevoir parce que petit, filant, vite à 180 par minute, ce qui contraste avec la force et la vibration de la palpation de la région précordiale où l'on sent un « thrill ».

A l'auscultation, les bruits cardiaques prédominent. En effet, le rythme est accéléré, avec disparition de l'arythmie respiratoire. On entend un souffle fort et constant en jet de vapeur, systolique, couvrant le premier bruit, et le petit silence, et confondu même avec le deuxième bruit.

Il y a quelques traces d'albumine dans les urines. Le taux d'urée sanguine est de 1 gramme. Le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total est de $1,2/2,9 = 0,41$.

En conclusion, le diagnostic d'endocardite et de bronchite chronique est porté.

Un électrocardiogramme est pratiqué avant tout traitement (Fig. 1).

En D1 :

L'onde P est pointue, mesure 0,20 mv, dure 0,02 seconde ;

PQ dure 0,10 seconde ;

Q mesure 0,05 mv ;

R a une amplitude qui varie entre 0,09 et 1,7 mv ;

ST dure 0,08 seconde ;

T est négative, crochetée, de 0,10 mv, dure 0,15 seconde.

En D2 :

P est haute de 0,40 mv ;

Q mesure 0,10 mv ;

R est haute de 2,15 mv ;

S existe de — 0,05 mv ;

T est négative, en dôme parfois asymétrique de — 0,40 mv.

En D3 :

P mesure 0,20 mv ;

R a une amplitude de 0,45 mv ;

S existe toujours et vaut — 0,10 mv ;

T est très faible, aplatie, de — 0,10 mv.

En aVR :

P est pointue, négative ;

Q vaut 0,15 mv ;

R est égale à — 1,75 mv ;

T, en dôme, mesure 0,20 mv.

En aVL :

Il n'y a pas d'onde P, S et T ;

Q est profonde, vaut — 0,25 mv ;

R mesure 0,50 mv.

En aVF :

P est bien nette, de 0,25 mv ;

Q vaut — 0,05 mv ;

R = 1,65 mv ;

T est arrondie, ou pointue de — 0,25 mv.

En fait la contraction est renforcée, l'onde P est pulmonaire. Le rythme est régulier et accéléré. La fonction dromotrope et la fonction bathmotrope ne sont pas pathologiques.

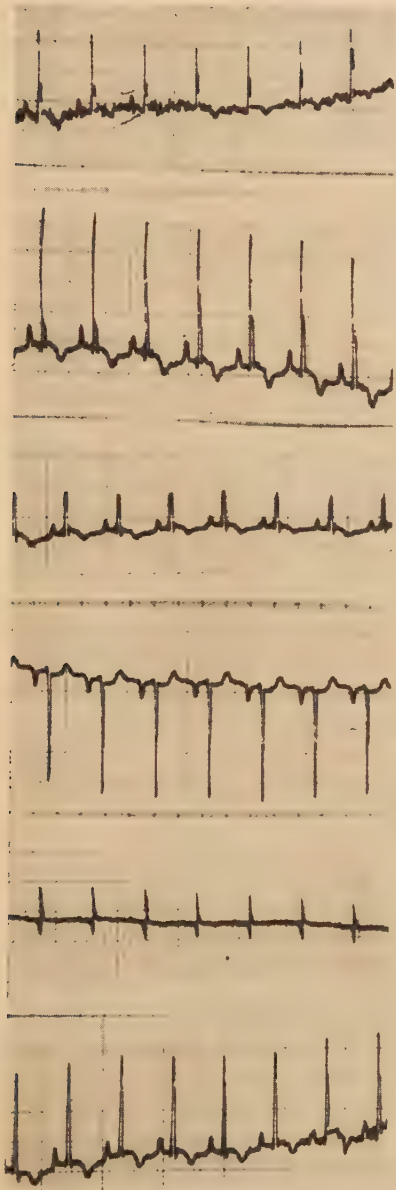


FIG. 1
Avant

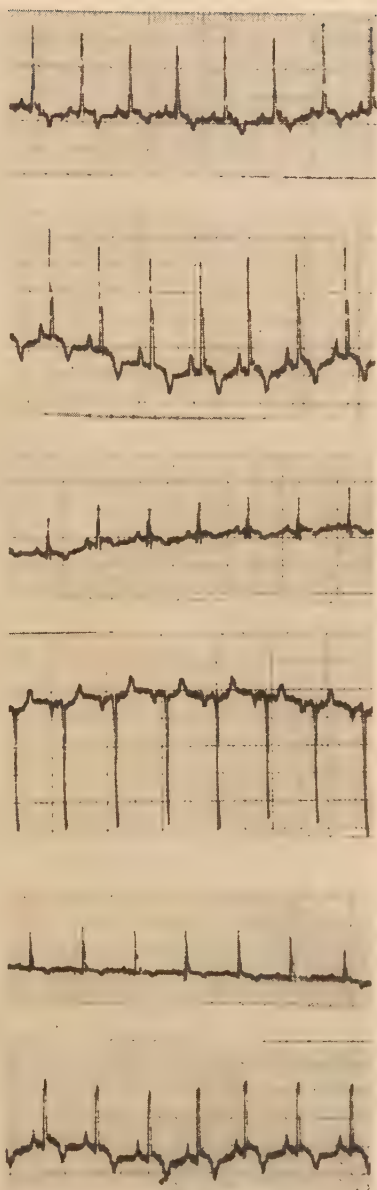


FIG. 2
Après

OBSERVATION n° 2 (Vitamines B)

Pro die, pendant dix jours, l'animal reçoit par voie intramusculaire 50 mg de chlorhydrate de thiamine (vit. B1), 50 mg de chlorhydrate de pyridoxine (vit. B6) et 0,5 mg de cyanocobalamine (vit. B12) associés à 10 ml de sérum glucosé hypertonique *in venas* et quelques inhalations de feuilles d'eucalyptus.

L'état général du sujet s'améliore nettement dès le début du traitement. L'appétit et la gaieté reviennent tandis que la température reste normale.

Après 10 jours de traitement, cliniquement, l'animal va mieux. Il n'y a plus de jetage. Le rythme respiratoire est de 16 mouvements par minute. Les muqueuses sont normales. L'animal va à la selle normalement. Aucune toux n'est déclenchée par la palpation-pressure du larynx.

Le pouls est moins filant, moins petit, de 150 par minute.

A l'auscultation, le rythme cardiaque est toujours accéléré, sans arythmie respiratoire. Le souffle systolique existe toujours, et son intensité a beaucoup diminué.

Le dosage du cholestérol estérifié par rapport au cholestérol total fournit les chiffres de 1,1/3,3 c'est-à-dire 0,33. Il y a quelque trace d'albumine dans les urines.

Electrocardiographiquement (Fig. 2).

En D1 :

La ligne isoélectrique est remplacée par une ondulation de faible amplitude et irrégulière ;

P est positive, pointue de 0,10 mv ;

Q n'est pas visible ;

R mesure 1,3 à 1,6 mv de hauteur ;

S est remplacée par un raccordement supérieur ;

T est négative, profonde, en dôme, de — 0,20 mv.

En D2 :

P est pulmonaire de 0,25 mv ;

Q n'est pas visible ;

R mesure 1,9 mv ;

S n'existe pas ;

T est profonde, pointue de — 0,30 mv.

En D3 :

P est asymétrique ;

R mesure 0,6 mv ;

S, comme Q, est négative de — 0,10 mv ;

T est aplatie, négative.

En aVR :

P est négative, de — 0,15 mv ;

R est profonde : — 2,40 mv ;

T est pointue de 0,25 mv.

En aVL :

P est positive : 0,05 mv ;
Q mesure seulement 0,05 mv ;
R est haute de 0,7 mv ;
T est à peine esquissée, négative.

En aVF :

P est pointue 0,30 mv ;
R est crochétée et a une hauteur de 1,10 mv ;
T mesure — 0,40 mv.

La durée de P est de 0,04 seconde, celle du complexe QRS de 0,04 seconde, celle de T de 0,05 seconde. Les intervalles PQ et ST durent l'un et l'autre 0,08 seconde.

Nous voyons donc que la fonction inotrope a augmenté, tandis que, du point de vue du rythme, l'effet chronotrope a diminué. La conductibilité est améliorée. Il n'y a toujours pas d'onde supplémentaire, c'est-à-dire pas d'augmentation de l'action bathmotrope.

Remarquons que l'animal aurait présenté une petite crise d'épilepsie partielle unique, de courte durée et non secondairement généralisée, 4 jours après l'arrêt de la médication. « Une crise ne fait pas l'épilepsie. »

OBSERVATION N° 3

Un setter irlandais feu, âgé de 5 ans 1/2, de caractère peu sociable est présenté le 22 novembre 1963.

Sa température rectale est de 39°. On note à l'inspection un œdème froid, non douloureux, des membres antérieurs et du museau.

Le choc apexien est mal perçu. Le pouls est petit, de 96 par minute, régulier. La percussion ne révèle rien. A l'auscultation, on note une arythmie non synchrone de la respiration. Les bruits cardiaques sont faibles. Il n'y a pas de souffle. Le diagnostic différentiel entre hydrothorax, péricardite et insuffisance cardiaque par dilatation du cœur est porté par la radioscopie au profit de cette dernière affection.

L'électrocardiogramme montre :

En DI :

Une onde P petite, de 0,10 mv ;
Q est profonde de — 0,15 mv ;
R n'est pas isodyname, et varie entre 1,8 et 2,7 mv ;
Il y a un raccordement supérieur ;
T est crochétée de — 0,30 mv.

En aVL :

P mesure 0,10 mv ;
Q est très profonde : — 0,55 mv ;
R mesure de 0,7 à 1,15 mv ;
Il y a un raccordement supérieur ;
T est négative de — 0,20 seconde.

Pendant 10 jours, l'animal reçoit *pro die* 500 mg de chlorhydrate de méthyl -2 hydroxy - 3 bis (hydroxyméthyl) - 4,5 myridine (Bécilan N D) *per os*, 2 000 gammas de vitamine B12 par voie intramusculaire et 10 cg de vitamine B1 par voie sous-cutanée, avec 20 ml de soluté glucosé isotonique.

Juste après ce traitement, l'animal semble aller mieux cliniquement. Le choc apexien est mieux marqué, le rythme du pouls est accéléré à 120 par minute. A l'auscultation, l'arythmie respiratoire est toujours absente, mais les deux bruits ont une intensité mieux marquée. Il n'y a toujours pas de bruit surajouté.

L'électrocardiogramme montre pourtant une aggravation.

En effet :

En D1 :

P est crochétée de 0,10 mv ;
R est arrondie, de 0,35 mv d'amplitude, d'une durée égale à 0,05 seconde ;
T n'est pas visible, ni Q ni S.

En aVL :

P quand elle existe vaut 0,10 seconde ;
Q est très profonde : — 0,45 mv ;
R ne mesure que 0,50 mv au maximum ;
S existe de — 0,05 mv ;
Le segment ST est en sus-dénivellation ;
Il n'y a pas d'onde T.

La myocardite s'est nettement aggravée. La fonction inotrope, comme toutes les autres fonctions, chronotropes, dromotropes et bathmotropes a diminué considérablement.

Dès la fin du traitement, l'animal présente tous les signes de ce que nous avons l'habitude d'appeler la « rhino-amygdalite canine contagieuse », c'est-à-dire d'une virose qui est au chien adulte ce que la maladie de Carré est au jeune animal (sous forme digestive ici).

Il meurt très rapidement, le 10 décembre. L'autopsie confirme la cardiopathie et l'entérite.

OBSERVATION N° 4

Un chien courant de 11 mois présenté pour essoufflement permanent, le 23 novembre 1963, ne présente rien d'anormal à l'inspection, si ce n'est un choc apexien particulièrement fort, et accéléré (thrill). Sa température est de 39°5. On entend à l'auscultation cardiaque un rythme accéléré. Le premier et le deuxième bruit sont couverts par un souffle en jet de vapeur holosystolique d'intensité forte, souffle organique.

Il s'agit d'une endocardite mitrale aiguë.

Un traitement anti-infectieux (à base de bipénicilline et dihydromycine) associé au repos est entrepris. Au lieu et place de l'huile éthéro-camphrée utilisée classiquement, nous employons les vitamines B1, B6 et B12 à la même posologie que pour le chien de l'observation précédente.

La température redevient normale, mais du point de vue cardiaque, il n'y a pas d'autre changement qu'une diminution du rythme au repos. L'animal est repris par ses propriétaires avant que notre thérapeutique n'ait pu faire ses preuves.

	Cocker noir 11 ans, 13 kilogs. Endocardite chronique.	Chienne papillon, 11 ans, 6 kilogs. Endocardite et bron- chite chroniques.	Setter Irlandais, 5 ans 1/2. Myocardite aiguë.
FONCTION INOTROPE	Grande augmentation.	Renforcement de la contraction.	Diminuée.
FONCTION CHRONOTROPE	Accélération du rythme.	Ralentissement vers la normale du rythme accéléré.	Accélération du rythme.
FONCTION DROMOTROPE	Inchangée.	Améliorée.	Diminuée.
FONCTION BATHMOTROPE	Retrouvée. Augmentée.	Sans changement.	Moins bonne.
RESULTATS CLINIQUES	Nette amélioration. L'activité réactionnelle compensatrice est améliorée.	Nette amélioration état général et bron- chite. Intensité du souffle diminuée.	Aggravation brutale mortelle dès la fin du traitement.

OBSERVATION N° 5

Le 15 février 1964, est présenté à la consultation un setter feu de 9 ans, mâle, pesant 15 kilogs, pour toux persistante et essoufflement.

L'animal est en bon état d'embonpoint. Ses yeux sont larmoyants, la conjonctive congestionnée. On entend une toux spontanée, répétée, rauque, forte, non émétisante.

Sa température rectale est de 38°2.

Au niveau du choc précordial, le frémissement cataire est perçu. Le pouls est petit, régulier, vite, de 150 battements par minute.

L'auscultation du poumon révèle une respiration bronchique forte. Celle du cœur confirme l'accélération du rythme, accompagnée de disparition de l'arythmie respiratoire physiologique. On entend un souffle holosystolique, fort et rude, en jet de vapeur, souffle cardiaque organique dû à une endocardite auriculo-ventriculaire, couvrant le premier bruit, entendu surtout au niveau de la pointe et dans les 2/3 postérieurs du cœur. Le deuxième bruit est renforcé.

L'analyse d'urine est négative.

L'ensemble de cet examen clinique permet de porter le diagnostic de bronchite chronique et d'endocardite mitrale.

Un électrocardiogramme est pratiqué avant tout traitement (Fig. 3).

En D1 :

P mesure 0,10 mv et est positive, arrondie ;

Q négative vaut 0,10 mv ;

R est haute de 1,35 mv ;

Il y a un raccordement supérieur ;

T, pointue, mesure — 0,15 mv.

En D2 :

P est arrondie, pulmonaire, mesure 0,30 mv ;

Q est profonde, de — 0,40 mv ;

R est haute de 2,40 mv ;

Il y a un raccordement supérieur ;

T est très profonde et pointue et vaut — 0,60 mv.

En D3 :

P est pointue de 0,20 mv ;

Q mesure — 0,15 mv ;

R est élargie et a une hauteur de 1,40 mv ;

Raccordement supérieur ;

T est négative et vaut — 0,35 mv.

En aVR, on a les valeurs suivantes :

P : — 0,25 mv ;
Q : + 0,30 mv ;
R : — 2,20 mv ;
T : + 0,30 mv ;

En aVL :

P mesure 0,10 mv, est arrondie, négative ;
Q est positive et très faible (— 0,05 mv) ;
R est de 0,60 mv au-dessous de la ligne isoélectrique ;
T vaut 0,20 mv.

En aVF :

P est positive et vaut 0,30 mv ;
Q est bien présente — 0,15 mv ;
R est haute de 2,20 mv ;
Raccordement supérieur ;
T est pointue et mesure — 0,5 mv.

La durée de P est de 0,04 seconde ;

PQ mesure 0,12 seconde ;
QRS a une durée de 0,04 seconde, comme le segment ST ;
T dure 0,09 seconde.

En conclusion, la fonction inotrope du ventricule gauche est augmentée. Il y a une onde P pulmonaire légère. La forte amplitude des complexes QRS en D1, D2, aVR, signe une hypertrophie du myocarde gauche. La fonction chronotrope est anormale, augmentée. Il y a une tachycardie régulière à 150, sinusale. La fonction dromotrope est légèrement diminuée. Le segment ST est anormal en D2, D3 et aVF, parce qu'il y a un raccordement supérieur ; il y a une fonction bathmotrope importante. On note une hyperexcitabilité sans onde supplémentaire.

L'animal reçoit pendant 6 jours, par voie endo-veineuse, 10 ml d'une solution contenant :

4 % de DL aspartate de potassium et
6 % de DL-Bi-Aspartate de magnésium.

Il apparaît au cours de la première injection, comme nous l'avons enregistré par l'électrocardiographe fonctionnant pendant ce temps :

— une hypercontractilité ;
— une accélération du rythme à 165 ;
— une augmentation de l'excitabilité, qui se traduit ensuite par l'apparition de bouffées de tachycardie paroxystique sinusale à 210 par minute.

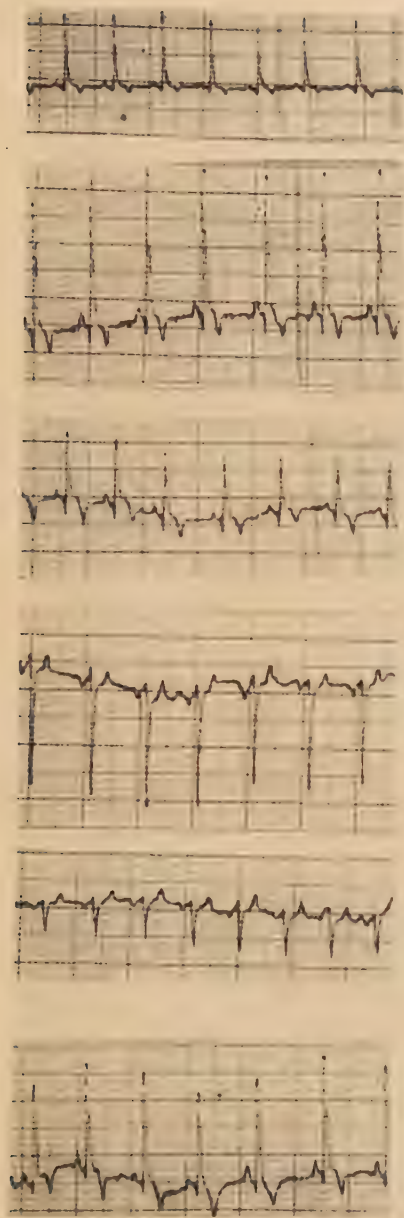


FIG. 3
Avant

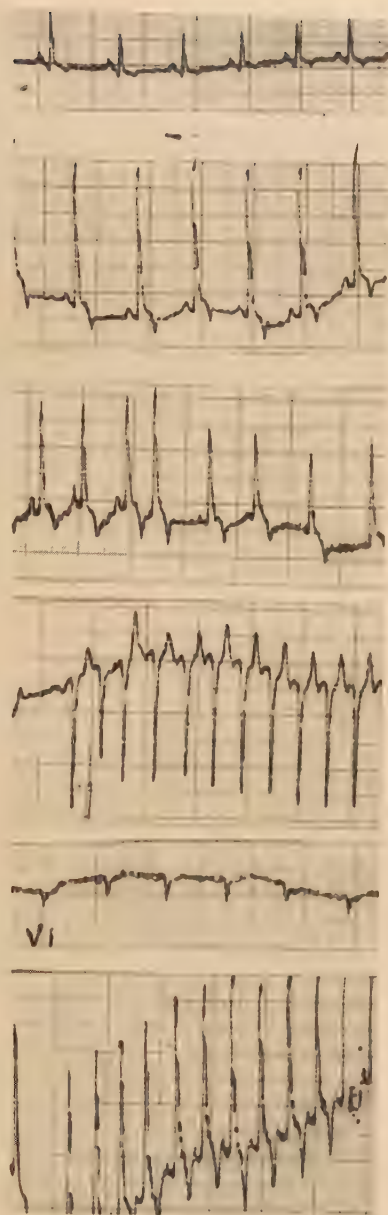


FIG. 4
Après

OBSERVATION n° 5 (Aspartates)

Pendant 2 jours, nous injectons 10 ml d'une solution de L-Bi Aspartate de calcium en solution à 10 % dans du sérum glucosé isotonique.

L'injection ralentit le rythme à 135 par minute. Ce ralentissement persiste une demi-heure après l'injection, mais n'empêche pas l'apparition des bouffées de tachycardie paroxystique à 280.

Puis, après 6 injections d'une solution à 10 % de DL aspartate de potassium dans du soluté glucosé isotonique, nous constatons un rythme régulier à 135 et, dans toutes les dérivations, un raccourcissement supérieur.

En D1 (Fig. 4). :

L'onde P est pointue, crochetée de 0,20 mv ;

Q vaut — 0,15 mv ;

R est égale à 1 mv ;

T est négative et vaut — 0,15 mv ;

En D2 :

P est arrondie et vaut — 0,20 mv ;

Q vaut — 0,05 mv ;

R + 2,70 mv ;

T est pointue et égale à — 0,35 mv.

En D3 :

P quand elle n'est pas absente vaut 0,10 mv ;

Q + 0,05 mv ;

R + 1,80 mv ;

T vaut — 0,25 mv.

En aVR :

P vaut — 0,15 mv ;

Q vaut + 0,20 mv ;

R — 2,30 mv ;

T + 0,60 mv.

En aVL :

R est la seule onde visible et est égale à — 0,45 mv.

En aVF :

P est arrondie égale à 0,20 mv ;

Q vaut — 0,10 mv ;

R très élevée est égale à 3,40 mv ;

T est égale à — 1,10 mv.

P dure 6/100^e de seconde ;

QRS : 8/100^e ;

T : 6/100^e.

PQ dure 0,10 seconde ;

RT : 6/100^e de seconde.

En conclusion, l'effet inotrope des aspartates des différents ions injectés est positif bien qu'anormal avant et après. On note l'hypercontractilité du myocarde ventriculaire surtout. La contraction du cœur gauche est renforcée, elle est anormale parce que trop grande.

L'effet chronotrope est positif. Le rythme est accéléré, sans arythmie respiratoire. Il apparaît des bouffées de tachycardie paroxystique sinusale à 280 par minute.

L'effet dromotrope n'est pas changé.

Il y a un effet bathmotrope positif. L'excitabilité des sinus est accrue et anormale.

Cliniquement, la bronchite disparaît dès la 3^e injection (disparition de la toux et du jetage) mais, en même temps, l'insuffisance ventriculaire droite s'installe.

Dix jours plus tard, alors que l'animal n'a reçu aucune médication, un nouvel électrocardiogramme est réalisé. La fonction inotrope a diminué légèrement ; le rythme est régulier de 127 par minute. La fonction dromotrope est identique. La fonction bathmotrope a beaucoup diminué. Il n'y a plus de tachycardie paroxystique. L'examen clinique ne révèle pas de changement par rapport au précédent.

OBSERVATION N° 6

Cette chienne loulou, de 12 ans, 8 kilogs, est présentée le 17 février 1964 à la consultation de médecine pour toux et essoufflement.

L'état général est bon. La température rectale de 39°9.

A l'inspection, nous voyons du muco-pus à l'angle interne de chaque œil, des muqueuses conjonctivales congestionnées, un léger jetage séreux. La respiration est dyspnéique, accélérée, de type abdominal.

Le pouls est bien frappé, vite, régulier de 100 battements par minute. Le choc précordial est étendu.

La palpation-pressure du larynx fait apparaître une toux rauque, sonore, sèche, quinteuse, émétisante.

La percussion est normale : son pulmonal.

A l'auscultation du poumon, on perçoit des râles sibilants et ronflants. La respiration est bronchique forte. Le rythme cardiaque est régulier, sans l'arythmie respiratoire physiologique. L'intensité des bruits est très diminuée, surtout celle du premier. La radioscopie permet de porter un diagnostic différentiel entre péricardite et myocardite à évolution chronique. Il s'agit là d'une myocardite à évolution chronique et plutôt d'une myocardose. Le cœur est volumineux du 3^e espace intercostal jusqu'à la 6^e côte. L'électrocardiogramme vient compléter cet examen.

En D1 :

P est de + 0,15 mv ;
Q vaut — 0,50 mv ;
R a une intensité de 1,1 mv ;
Raccordement supérieur ;
T est faible, comme partout ailleurs, et vaut 0,05 mv.

En D2 :

On voit l'onde P pulmonaire égale à 0,25 mv ;
Q vaut — 0,40 mv ;
R mesure 1,50 mv ;
T est négative : — 0,10 mv.

En D3 :

P est aplatie et mesure 0,10 mv ;
Q n'est pas visible ;
R vaut 0,40 mv ;
S mesure — 0,40 mv ;
T très faible, négative : — 0,10 mv.

En aVR :

P négative est égale à — 0,10 mv ;
Q : + 0,15 mv ;
R : — 1,40 mv ;
S : + 0,05 mv ;
Il n'y a pas d'onde T.

En aVL :

P n'est pas visible, ni T ;
Q vaut — 0,45 mv ;
R : 0,50 mv ;
S : — 0,05 mv ;

En aVF :

P vaut 0,05 mv ;
R : 0,85 mv ;
S : — 0,35 mv ;
Il n'y a pas d'onde T.

En conclusion, la fonction inotrope est presque normale. Le rythme est celui d'une tachycardie sinusale légère. La fonction dromotrope est un peu augmentée. La fonction bathmotrope est normale.

Les transaminases sont dosées :

SGOT = 75 unités par ml.

SGPT = 43 unités par ml.

L'animal reçoit pendant 6 jours consécutifs, par voie endoveineuse, 20 ml d'une solution titrant DL aspartate de potassium 4 % et DL bi-aspartate de magnésium 6 %.

Au cours des injections, il n'y a pas de réaction générale. Le pouls ne varie pas. L'onde T apparaît au cours de l'injection. Deux heures plus tard, elle a disparu.

A la fin du traitement l'électrocardiogramme montre :

En D1 :

P mesure 0,10 mv ;
Q est négative et vaut — 0,05 mv.

En D2 :

P mesure 0,30 mv ;
R mesure 1,65 mv ;
S qui n'existait pas avant est égale à — 0,05 mv ;
T négative vaut — 0,35 mv.

En D3 :

P : — 0,15 mv ;
R : 1,90 mv ;
S : — 0,70 mv ;
T : + 0,35 mv.

En aVR :

P : — 0,15 mv ;
R : 1,50 mv ;
S : — 0,20 mv ;
T : + 0,15 mv.

En aVL :

P n'est pas toujours visible et vaut — 0,15 mv ;
R : 0,95 mv ;
S : positive est importante : 0,60 mv ;
T est asymétrique : 0,10 mv.

En aVF :

P est importante : 0,25 mv ;
R mesure 1,50 mv ;
S est égale à 0,30 mv de même que T ;
P dure 0,04 seconde ;
PQ : 0,10 seconde ;
QRS : 0,04 seconde ;
ST : 0,08 seconde ;
T : 0,04 seconde.

En conclusion, à la suite du traitement, P a augmenté, de même que R et S. T est très nette dans toutes les dérivations. La

fonction inotrope est presque normale. Le rythme est inchangé à 100 par minute. La fonction dromotrope est la même.

L'action des aspartates s'est traduite par des effets :

- Inotrope positif sauf en D1. La contraction du ventricule gauche est renforcée.
- Chronotrope non modifié.
- Dromotrope nul.
- Bathmotrope légèrement augmenté, avec apparition de l'onde S en D2, T en aVR, VL et VF.

Cliniquement, il n'y a pas d'amélioration sensible de la cardiopathie, raison pour laquelle nous utiliserons les extraits cardiaques.

OBSERVATION N° 7

Un griffon mâle de 3 ans, feu et noir, pesant 20 kilogs, est présenté le 12 janvier 1964, pour « gros ventre ».

A l'inspection, les muqueuses sont congestionnées, légèrement cyanosées. Le chien présente une respiration fortement dyspnéique avec polypnée, discordance, tirage respiratoire. La respiration est soubresautante. Il existe un souffle labial. L'animal se met en position d'orthopnée. On note un œdème des membres postérieurs, et des parties inférieures du ventre. La palpation-pression du larynx ne déclenche pas la toux. Le ventre est dur, contracté, tendu. On met en évidence le signe du flot.

Le pouls est très difficile à percevoir. Il est faible, rapide à 150, arythmique.

La percussion de la poitrine ne révèle rien d'anormal.

L'auscultation de la poitrine confirme la dyspnée. La respiration est bronchique forte. Le rythme cardiaque est très rapide, avec disparition de l'arythmie respiratoire. Les bruits sont très assourdis, de tonalité faible. Il n'y a pas de bruit surajouté.

Une ponction de l'abdomen fait écouler un liquide clair, transparent, qui se teinte en rouge quand nous l'aspirons dans une seringue, parce que la décompression fait éclater un petit vaisseau. Le test de Rivalta est positif, mais sans valeur à cause de la présence des globules rouges.

Dans l'urine, il n'y a pas d'albumine, ni de sucre, mais des pigments et des sels biliaires.

Le rapport chlore globulaire/chlore plasmatique est de $2,31/4,26 = 0,54$, ce qui est à peu près normal chez le chien. Le rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total : $0,7/1,9 = 0,36$, ce qui est faible. La transaminase sérique glutamique-oxalacétique est égale à 37 unités par ml. La transaminase glutamique-pyruvique vaut 24 unités par ml.

La tuberculination par voie sous-cutanée ne donne aucune réaction.

Un électrocardiogramme pratiqué avant tout traitement révèle :

En D1 :

P est très faible : 0,05 mv ;
Q et S n'existent pas ;
R, arrondie, élargie, mesure 0,45 mv et dure 0,06 seconde ;
T n'est pas visible.

En D2 :

P est plus marquée : 0,15 mv ;
R mesure 1,1 mv et est crochétée ou arrondie ;
T mesure 0,35 mv.

En D3 :

P vaut 0,05 mv ;
Q et S existent aussi négatives : — 0,05 mv ;
R est irrégulière et au maximum de 0,55 mv ;
T positive : 0,15 mv.

En aVR :

P : — 0,05 mv ;
R est aussi négative : — 0,90 mv et crochétée ;
T a une amplitude de 0,20 mv.

En aVL :

P est encore un peu plus faible ;
R a une faible amplitude de 0,40 mv et vient après Q qui est profonde de — 0,15 mv irrégulièrement ;
T est négative — 0,25 mv.

En aVF :

P est mieux marquée : 0,10 mv ;
Q est visible 1 fois sur 3 et vaut — 0,05 mv ;
S n'existe pas ;
T est positive : + 0,20 mv.

La durée de P est allongée du tiers et vaut 0,06 seconde. Celle de PQ est normale, celle de QRS est maximale 0,06 mv ; ST est normale 0,12 mv ; T dure 0,04 seconde.

En conclusion, ce cœur atteint de myocardite à évolution chronique et de péricardite est très gravement atteint. C'est un asystolique au stade de la décompensation irréversible.

Sa fonction inotrope est perturbée, anormale, diminuée d'amplitude, irrégulière. Sa fonction chronotrope est anormale. Il y a disparition de l'arythmie respiratoire au profit d'une tachycardie sinusale régulière à 150.

La fonction dromotrope est anormale. Le complexe QRS est croché. Sa durée est grande. L'excitabilité est anormale, défaillante. La fonction bathmotrope est insuffisante.

L'animal reçoit chaque jour, pendant 8 jours, une injection de DL aspartate de potassium à 4 % et de DL bi-aspartate de magnésium à 6 %. Les 4 premières se font à la dose de 20 ml. Elles accélèrent le rythme à 165 par minute et font apparaître des extra-systoles sinuales.

Dès la troisième injection, l'animal présente un choc traduit cliniquement par une dyspnée intense, avec tachypnée, électrographiquement par une ondulation irrégulière de la ligne isoélectrique.

La quatrième injection est aussi choquante, même davantage, et nous incite à diluer la dose, pour toutes les suivantes, dans du sérum glucosé.

L'ondulation irrégulière de la ligne de base devient permanente dès la 5^e injection.

Les injections sont très choquantes et nous nous résignons alors à changer de thérapeutique. A cette période, l'état du chien s'est grandement aggravé. Il est cachectique. De volumineux œdèmes occupent les régions déclives des membres et de l'abdomen. La dyspnée est importante.

A l'auscultation, le rythme est toujours de 150. L'intensité des bruits a encore diminué. Le timbre est très assourdi. On entend nettement un souffle d'insuffisance tricuspидienne, par dilatation du cœur. L'électrocardiogramme montre :

En D1 :

Une onde P parfois double de 0,05 mv ;

Un complexe QRS uniquement composé de R croché de 0,30 mv ;

T n'est pas visible.

En D2 :

P est crochée et égale à 0,05 mv ;

Q apparaît sporadiquement ;

R est bifide en région supérieure, et vaut 0,70 mv.

En D3 :

P mesure 0,20 mv ;

R est irrégulière, crochée, haute de 0,40 mv ;

On ne voit pas d'onde Q, S, T.

En VR :

P est négative ;

R mesure 0,65 mv ;

En aVL :

La ligne de base est irrégulière ;
R est haute de 0,30 mv et crochétée.

En VF :

P vaut 0,20 mv ;
R mesure 0,75 mv crochétée ;
La durée de P est de 0,04 seconde ;
L'intervalle PQ dure 0,08 seconde ;
QRS vaut 0,04 seconde, ST 0,04, T quand elle existe dure 0,02 seconde.

En bref, la fonction inotrope est pratiquement inchangée, sa diminution est relativement modérée car le cœur est incapable de réagir.

La fonction-chronotrope est la même.

La conductibilité est très améliorée mais les complexes crochétés subsistent.

La fonction bathmotrope est diminuée. Il disparaît les ondes QS et T dans la plupart des dérivations.

En conclusion, sur ce cœur incapable de réagir, la myocardite s'est aggravée inéluctablement, malgré une amélioration de la conductibilité du myocarde insuffisante pour contrebalancer une lésion fondamentale, traduite par une anomalie de la repolarisation.

OBSERVATION N° 8

La même petite chienne loulou de 12 ans, 8 kilogs (obs. n° 6), reçoit après les aspartates (Fig. 5), à partir du 24 février 1964, une injection par jour, pendant 10 jours, de 44 mg d'extrait de cœur, dans la veine saphène externe droite ou gauche.

L'état général s'améliore. Le muco-pus et le jetage disparaissent. L'animal ne tousse plus. Le pouls est très bien frappé, arythmique de 105 battements.

L'auscultation permet d'entendre une réapparition de l'arythmie respiratoire. L'intensité des bruits est pratiquement normale. Celle du premier a bien augmenté.

L'électrocardiogramme, après les injections, montre que l'effet inotrope est positif. L'onde P est augmentée dans toutes les dérivations. Il y a hyper-excitabilité sinusale. L'onde R prend une amplitude normale.

L'effet chronotrope est négatif ; l'arythmie respiratoire réapparaît.

L'effet dromotrope est inchangé tandis que l'effet bathmotrope a légèrement diminué.

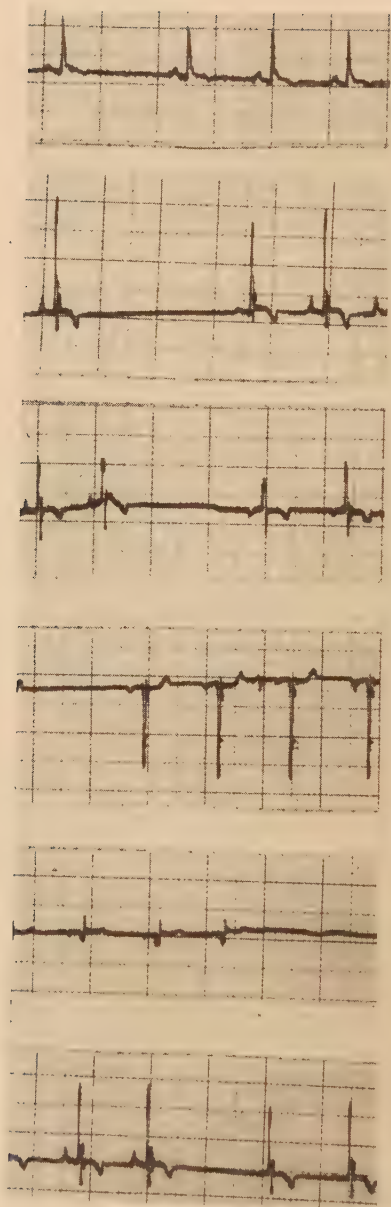


FIG. 5

Avant

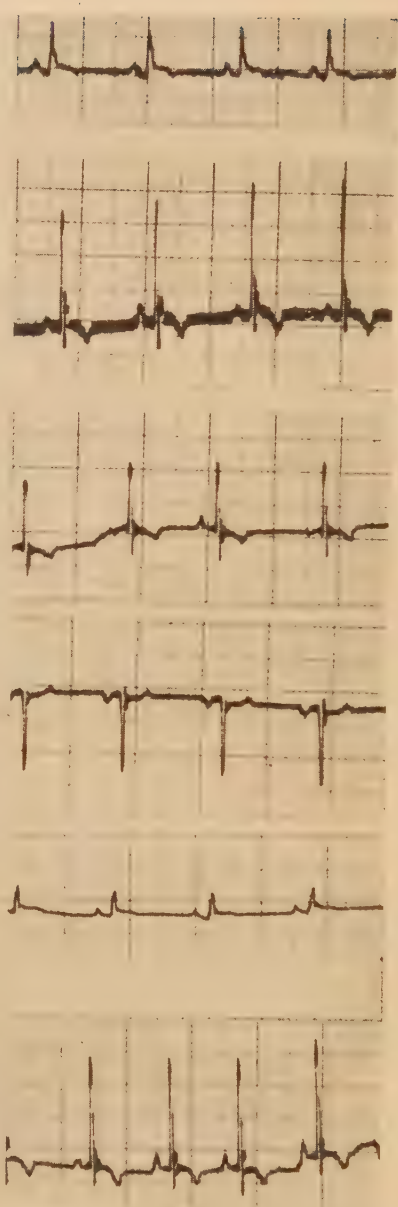


FIG. 6

Après

OBSERVATION n° 8 (Extraits de Cœur I.V.)

Six jours plus tard, l'animal revient. Il est abattu, ne mange pas et son propriétaire désire le faire sacrifier.

L'autopsie confirme l'hypertrophie du ventricule gauche, et met en évidence une endocardite végétante.

La congestion hépatique, les adénomes, la congestion et l'œdème du poumon, la néphrite épithéliale, l'hyperplasie glandulokystique et les kystes ovariens gênaient trop l'animal.

Mise à part la régularisation du rythme, l'électrocardiogramme ne montre pas de changement par rapport au précédent. Seule l'onde T positive en aVL a disparu au profit d'une sus-dénivellation du segment ST.

Une nouvelle injection intraveineuse d'extrait de cœur avant l'euthanasie n'a pas déterminé de choc.

OBSERVATION N° 9

Sur le griffon de l'observation n° 7, atteint de myocardite et de péricardite à évolution chronique, en asystolie aggravée, inéluctablement au cours du traitement par les aspartates, nous essayons, pendant deux jours, les extraits de cœur à la dose de 44 mg par voie endo-veineuse.

Par rapport à l'enregistrement pratiqué avant, l'effet inotrope est positif nettement, l'effet chronotrope a diminué, les effets dromotrope et bathmotrope n'ont pas changé. Le flutter auriculaire est plus accentué.

Les œdèmes augmentent, la dyspnée aussi, au point de rendre la marche impossible.

Le chien est traité par la digitale à la dose de 0,2 mg par kilog, le premier jour, et 0,4 mg par kilog, le second en deux fois. Il est trouvé mort le jour suivant.

L'autopsie confirme l'œdème sous-cutané, montre l'ascite et la péricardite sérofibrineuse, le foie cardiaque, l'atélectasie du lobe gauche cardiaque, l'épaississement du péricarde, qui est blanchi, l'amincissement des parois ventriculaires et les lésions valvulaires.

OBSERVATION N° 10

Un caniche brun clair, très âgé nous est confié, le 18 février 1964, pour anorexie. Au moindre déplacement, il présente une dyspnée et un essoufflement très importants. Le pouls est faible, rapide à 160. Il n'y a plus d'arythmie respiratoire à l'auscultation. Le rythme est rapide, parfois irrégulier. L'intensité du premier bruit est diminuée. Celle du second est normale et semble plus forte. Il s'ajoute un souffle léger, holosystolique sur le premier bruit.

Il y a de l'albumine et des pigments dans l'urine. L'urée sanguine est de 0,5 g pour mille. Le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total est égal à 0,45.

Un électrocardiogramme montre une hyper-contractilité, avec une onde P peu marquée, une fonction chronotrope accélérée à 120. La fonction dromotrope est altérée par un bloc de branche. L'excitabilité est considérablement augmentée. Un raccordement supérieur existe dans toutes les dérivations. En conclusion, l'animal souffre d'une néphrite chronique, et son cœur est « sénile ».

Chaque jour, il est injecté 44 mg d'extrait de cœur *in venas*.

L'essoufflement diminue en 3 jours. L'appétit et la gaieté reviennent.

L'action de l'extrait de cœur s'est traduite sur l'électrocardiogramme par :

— un effet inotrope positif, l'hyper-contractilité observée avant, redevient normale ; l'onde P est mieux marquée surtout en D1 et VR ;

— un effet chronotrope négatif. Le rythme est passé de 120 à 105 et l'arythmie respiratoire réapparaît ;

-- un effet dromotrope positif : la lésion du myocarde, caractérisée par un bloc de branche est toujours visible, mais moins. La conductibilité est plus normale ;

— l'effet bathmotrope est plus proche de la normale.

Trois mois plus tard, ce chien va toujours bien.

OBSERVATION N° 11

Un chien berger allemand, 11 ans, 53 kilogs, est victime d'essoufflement, de polyurie, polydipsie et anorexie intermittente, depuis plusieurs jours, quand il nous est présenté, le 10 février 1964.

La conjonctive de cet obèse est cyanosée. Il est en polypnée. Température : 40°. Le poulx est faible, rapide à 200, mou. L'éten due du choc précardial est augmentée et sa force diminuée. Les bruits respiratoires sont accélérés mais assourdis.

Le cœur est régulier, accéléré (200) l'intensité du bruit est très diminuée. Il n'y a pas de bruit surajouté.

Dans les urines, beaucoup d'albumine. $CE/CT = 2,6/4 = 0,65$. Chlore globulaire/chlore plasmatique $= 2,485/4,26 = 0,58$. $SGOT = 220$. $SGPT = 87$.

Nous portons le diagnostic de myocardite à évolution chronique et d'épisode aigu de néphrite chronique.

L'électrocardiogramme, avant tout traitement, montre que la fonction inotrope est très diminuée, la fonction chronotrope est augmentée, la conductibilité est ralentie, l'excitabilité est moyenne.

Pendant 4 jours, l'animal reçoit 44 mg d'extrait de cœur, puis, pendant 9 jours, 64 mg par voie endo-veineuse.

Au terme de ce traitement, la polypnée est moins importante, surtout la dyspnée d'effort. Le pouls est mieux frappé, à 195. Le choc précordial est mieux senti. A l'auscultation, le rythme est moins accéléré. L'intensité des bruits est augmentée.

Les transaminases sont de 95 unités par centimètre cube, pour la SGOT, et 62 pour la SGPT.

A l'électrocardiogramme, on peut voir que la fonction inotrope est diminuée ; ce cœur incapable de réagir a une contractilité moindre. L'effet chronotrope a subi une légère diminution. L'effet dromotrope est négatif. L'excitabilité a diminué en même temps que disparaissaient les ondes T et S.

Dix jours plus tard, puis seize, puis vingt-et-un jours plus tard, nous revoyons l'animal.

L'examen clinique et l'électrocardiogramme prouvent une certaine persistance de l'amélioration obtenue précédemment. Il y a seulement une légère diminution de P et R ; un ralentissement du rythme, une diminution de la conductibilité. La néphrite, constatée par ailleurs évolue seule. L'urée sanguine est à 0,12 grammes ; CE/CT à 0,80 ; SGOT à 18, SGPT à 11, le dixième jour.

Trois semaines après la fin du traitement, par une nouvelle injection de 44 mg, nous essayons de mettre en évidence une éventuelle allergie ; aucune réaction.

En conclusion, les extraits de cœur utilisés, ont toujours été parfaitement supportés par voie intraveineuse.

L'effet inotrope est plus net qu'avec les aspartates. Le stimulus sinusal est renforcé, dans tous les cas. L'action chronotrope est généralement négative, les cœurs tachycardiques étant ralentis. L'arythmie respiratoire apparaît. Cette observation confirme l'effet inotrope.

La fonction dromotrope est améliorée, en particulier le bloc de branche a presque disparu.

L'excitabilité n'est pas influencée ou peu.

Cliniquement, les sujets sont améliorés : leur dyspnée disparaît. Ces extraits ne nous ont pas donné de troubles qui pourraient les contre-indiquer.

OBSERVATION N° 12

Un caniche noir de 13 ans, 12 kilogs, est présenté dans un état peu commun de misère physiologique. Les muqueuses sont pâles, l'odeur de la bouche urineuse. La respiration est discordante. Température rectale 38°4.

L'étendue du choc précordial est augmentée, son intensité diminuée. Le pouls est peu marqué à 150.

La percussion révèle une zone de matité cardiaque plus étendue que la normale.

La respiration est bronchique forte. Le rythme cardiaque est accéléré, sans arythmie. Les bruits cardiaques sont d'intensité très faible, de timbre sourd, de tonalité grave, sans bruit surajouté. L'urée est de 0,35 g par litre, CE/CT égale $1,2/1,9 = 0,63$.

L'électrocardiogramme montre que la fonction inotrope est altérée, diminuée, surtout pour les dérivations explorant le cœur gauche. La conductibilité est très diminuée. L'excitabilité est faible.

Pendant 10 jours, nous injectons quotidiennement 44 mg d'extrait de cœur, dans les muscles cruraux postérieurs. A l'issue de cette série, l'état général s'est si peu amélioré que nous considérons comme humain d'abréger les souffrances de l'animal.

L'électrocardiogramme montre que, malgré tout, l'effet inotrope a augmenté pour la contraction ventriculaire. En même temps, le rythme s'est accéléré à 160 ; la conductibilité est améliorée. Du point de vue bathmotrope, les ondes P et T ont disparu.

Ce cœur était incapable de réagir.

A l'autopsie, il paraît avoir été « serré par une ficelle à mi-hauteur » ; le ventricule gauche est dilaté. Il y a une endocardite végétante. Le poumon est emphysémateux, les reins cloutés, à néphrite interstitielle sub-aiguë, et la rate hypertrophiée.

OBSERVATION N° 13

Un cocker feu, mâle âgé de 12 ans, est présenté le 3 mars pour fatigue générale, essoufflement, mauvaise vue. Il est en trop bon état d'embonpoint, triste et abattu. Sa respiration est dyspnéique et discordante. Température : 38°7. On perçoit très difficilement le choc précordial, dont l'intensité est presque nulle. Le pouls est faible, mou, rapide et régulier à 180.

Le rythme cardiaque est accéléré, régulier. L'intensité des bruits est diminuée. Leur timbre est doux, leur tonalité moyenne. Il existe un souffle fonctionnel holosystolique, tricuspidien, de timbre doux. La radioscopie confirme l'ombre hypertrophiée du cœur.

SGOT — 32 ; SGPT — 19.

Un électrocardiogramme montre l'amplitude faible des ondes P, R ; l'absence de Q, la profondeur de S, la petitesse de T postulent en faveur d'un grave trouble myocardique. La fonction inotrope est diminuée, tandis que la fonction chronotrope est trop

grande, parce que le cœur tente de compenser. La fonction dromotrope est normale et la fonction bathmotrope est très altérée et diminuée.

Chaque jour, ce cocker reçoit 44 mg d'extrait de cœur, par voie intramusculaire.

Dès la troisième injection, l'animal va mieux. Son essoufflement n'apparaît pas aussi facilement quand il monte les escaliers conduisant de l'infirmerie canine à notre salle d'électrographie. Il est plus gai.

Malheureusement, dès ce jour, il présente de l'hématurie qui ne cesse de s'accroître, malgré un traitement symptomatique à base de vitamines C et K et de pectines. Sa faiblesse réapparaît avec son abattement. Un œdème léger de la face et des membres antérieurs prend naissance le 7^e jour. Une diarrhée profuse apparaît. L'ensemble de ces signes nous fait penser à un œdème d'origine allergique, raison pour laquelle nous injectons 25 mg de solution de prométhazine (Phénergan ND). Malgré cela, l'œdème se généralise et l'animal meurt au milieu de crises convulsives, dans la nuit qui suit la 9^e injection.

L'électrocardiogramme avait montré une diminution de la fonction inotrope, de la fonction dromotrope et bathmotrope, tandis que la fonction chronotrope n'avait pas variée.

A l'autopsie, l'œdème et la congestion du tissu conjonctif sous-cutané, de la face et des organes (en particulier foie et poumons) sont confirmés. Le cœur est décoloré et présente, dans la totalité de sa cloison inter-auriculaire et dans la moitié supérieure de la cloison inter-ventriculaire, une tumeur encéphaloïde molle, du volume d'un œuf de cane. L'histologie nous précise qu'il s'agit d'un carcinome papillaire.

OBSERVATION N° 14

Le 9 mars, un épagneul de 7 ans nous montre un abdomen exceptionnellement développé. Sa respiration est dyspnéique, accélérée, courte, pompante, avec tirage costal. L'animal est en position d'orthopnée. Les muqueuses sont congestionnées et cyanosées. Le ventre est ballonné, il y a un œdème sous-cutané ventral.

A la palpation, le choc apexien n'est pas perceptible. Le pouls est faible, de 135, régulier. La percussion abdominale décèle une matité en partie déclive, avec limite supérieure horizontale. La palpation et la pression découvrent le signe du flot.

L'auscultation pulmonaire révèle une respiration bronchique forte, celle du cœur, un rythme accéléré, régulier à 135. De temps en temps, il y a un souffle léger d'insuffisance tricuspидienne. La ponction abdominale donne issue à 200 ml de liquide séreux, clair, transparent, limpide, citrin. Un électrocardiogramme est réalisé.

En D1, l'amplitude des complexes QRS est faible : 0,25 mv ; T, a disparu ;

En D2, S est presque aussi profonde que R. Il y a un raccordement supérieur, comme en D3 ;

En VR, il n'y a pas d'onde T, ni en VL ;

VL est le tracé le plus pathologique : P à peine esquissée, R très faible (0,15 mv), ST en sus-dénivellation.

En conclusion, la fonction inotrope est très affaiblie, la fonction chronotrope trop augmentée, parce que compensatrice ; la conduction se fait moins bien et la fonction bathmotrope est diminuée.

Cet animal souffre donc d'une ascite dont l'étiologie composite est surtout cardiaque.

Pour seul traitement, nous injectons chaque jour 44 mg d'extrait de cœur par voie intramusculaire. Le troisième jour, l'électrocardiogramme a montré une augmentation de l'onde P en D1, aucun changement en D2 ni en D3. En VL, R a diminué d'un tiers, S s'est creusée de 2 fois et demie sa valeur, ST n'est plus en sus-dénivellation.

En VF, R et S ont augmenté respectivement de 0,15 et 0,20 mv.

L'animal meurt. A l'autopsie, la décompensation de la cardiopathie avec dilatation du ventricule gauche est confirmée. On met en évidence le foie cardiaque, l'emphysème et la congestion du poumon, la congestion de la médullaire des reins. On retrouve bien sûr l'œdème et la congestion du tissu conjonctif et le liquide d'ascite.

OBSERVATION N° 15

Un berger allemand fauve, à manteau noir, de 2 ans 1/2, nous est confié, le 2 mars 1964, pour amaigrissement, malgré un excellent appétit. La température est de 39°7. La respiration est accélérée, à 40 mouvements par minute, dyspnéique, discordante. Le pouls est faible et rapide à 105.

Des râles secs existent en régions déclives de la poitrine. Ailleurs, la respiration est bronchique forte.

Le cœur a un rythme rapide et régulier. L'intensité des bruits est très diminuée. Il n'y a pas d'élément pathologique dans les urines. L'analyse coproscopique met en évidence, dans les fécès, des larves de strongles cardio-pulmonaires. Le diagnostic de strongylose cardio-pulmonaire s'impose.

Comme « à l'heure actuelle, aucune médication n'est capable de détruire les strongles dans le cœur droit et l'artère pulmonaire, sans léser irréparablement le myocarde » et que « la thérapeutique

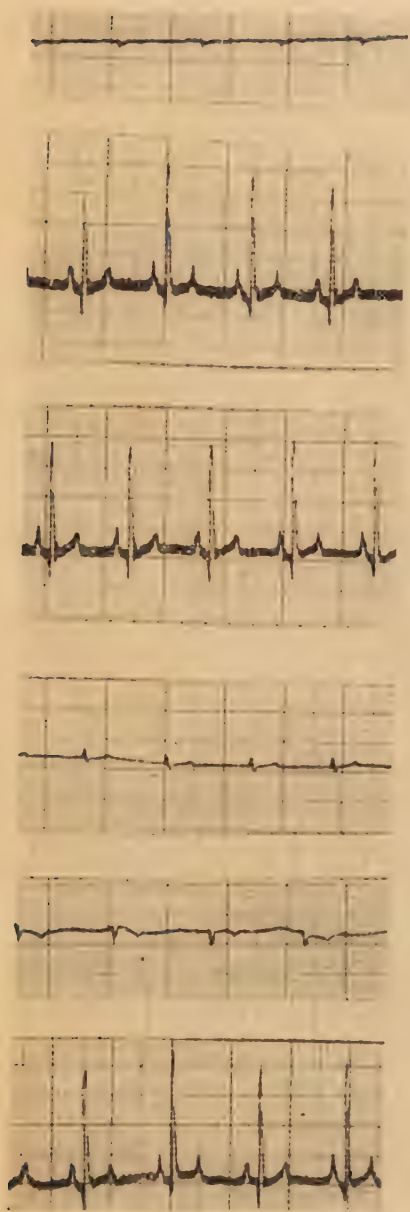


FIG. 7

Avant

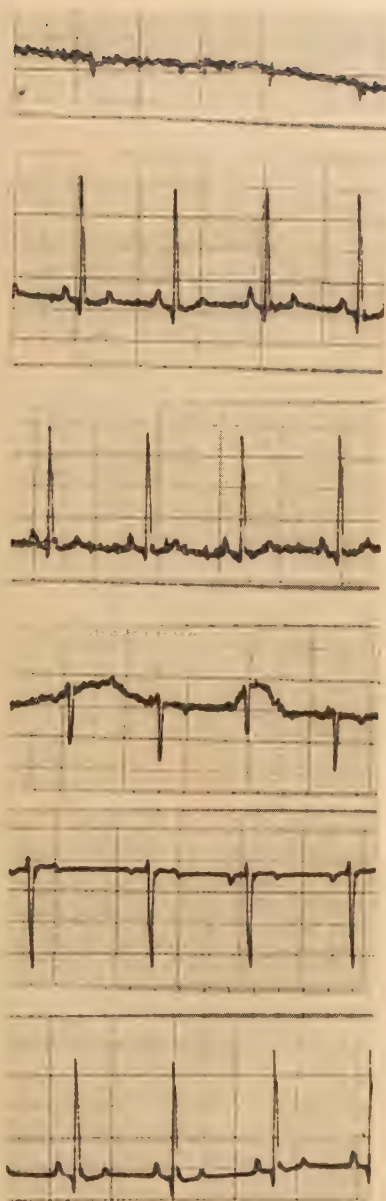


FIG. 8

Après

OBSERVATION n° 15 (Extraits de Cœur I.M.)

employée uniquement symptomatique reste à base de tonicaux » nous utilisons les extraits de cœur, par voie intramusculaire, à la dose de 44 mg *pro die*.

L'électrocardiogramme, avant le traitement, est pathologique parce que (Fig. 7) :

- En D1, seule une onde QS existe de — 0,10 mv ;
- En D2, il y a un raccordement supérieur ;
- En VR, l'onde P ainsi que l'onde Q ont disparu ;
R mesure 0,15 mv ;
- En VL, on retrouve QS de — 0,20 mv, avec en plus ST sus-dénivelée.

Symptomatiquement, pour lutter contre la fièvre, nous utilisons l'association de bipénicilline et de streptomycine, puis l'auroéomycine, puis le sultirène, puis l'association de prométhazine et d'acide acétyl-salicylique.

A la fin du traitement, cliniquement, l'animal ne va pas mieux, mais le tracé électrocardiographique (Fig. 8) est très amélioré, en particulier en D1, VR et VL. La fonction inotrope a considérablement augmenté ; la fonction chronotrope a légèrement diminué : le rythme est de 100. La fonction dromotrope est très améliorée, la fonction bathmotrope est positive.

OBSERVATION N° 16

Une chienne noire, de race commune, 11 ans, 18 kilogs, est présentée pour asthénie et anorexie, le 16 mars 1964. Température rectale : 37°5.

Le pouls est accéléré, filant, peu marqué.

Le rythme est accéléré, sans arythmie respiratoire, à 120. Les deux bruits ont une intensité faible. Celle du premier est égale à celle du second, elle-même affaiblie.

Dans les urines, il y a une grande quantité d'albumine. L'urée sanguine est de 1 g pour mille.

$$\text{CE/CT} = 2,8/5,8 = 0,47,$$

$$\text{SGOT} = 14,$$

$$\text{SGPT} = 18.$$

En plus du traitement hépatique et rénal (sérum glucosé et Lespénéphryl N.D.), nous injectons 2 ml d'extrait cardiaque suisse, préparé à partir de cœur de veau embryonnaire, renfermant 65 gammas de phosphatides propres du myocarde par ml.

Avant le traitement, l'électrocardiogramme montre une fonction inotrope positive ; en effet, l'amplitude des ondes P et T est très augmentée. Il y a une disparition de l'arythmie respiratoire,

la fonction chronotrope est accélérée à 165 : tachycardie sinusale. La fonction dromotrope est normale, la fonction bathmotrope est altérée. Il y a un raccordement ST supérieur.

Dix jours plus tard, cliniquement, les deux bruits sont mieux perçus à l'auscultation ; le poulx est mieux frappé. La fonction inotrope a beaucoup augmenté dans toutes les dérivations, mais les ondes sont crochétées en D3. La fonction chronotrope est identique. La fonction dromotrope n'a pas évolué. La fonction bathmotrope est augmentée. La ligne de base est irrégulière.

Cette amélioration cardiaque n'empêche pas, malheureusement, la survenue d'une gastro-entérite particulièrement grave, et rebelle aux traitements classiques.

OBSERVATION N° 17

Un berger allemand de 27 kilogrammes, 7 ans, est présenté le 16 avril, pour essoufflement et polydypsie. Les muqueuses sont cyanosées. Polypnée intense. Le choc précordial est atténué, le poulx imperceptible et incomptable. A l'auscultation, le premier bruit est très diminué et le second normal.

Il y a de l'albumine et des pigments biliaires dans les urines. L'urée sanguine est de 0,50 g/litre. $CE/CT = 0,3/2,3 = 0,12$. $SGOT = 66 \text{ u/cm}^3$. $SGPT = 48 \text{ u/cm}^3$.

L'électrocardiogramme pratiqué avant tout traitement est pathologique parce que :

- le rythme est régulier ;
- en D1, P est très peu marquée, S et T aussi ;
- en D2, il y a un raccordement supérieur ;
- en D3, P est diphasique, crochétée ;
- en VR, il y a un raccordement supérieur ;
- en VL, P est invisible, le segment ST en sus-dénivellation.

La fonction inotrope est normale, la fonction chronotrope est pathologique par suite de la disparition de l'arythmie respiratoire, la fonction dromotrope est légèrement augmentée, la fonction bathmotrope est moyenne.

Pour tout traitement cardiaque, l'animal reçoit chaque jour une injection intra-musculaire de 1 g de cœur total extrait par le saccharose en présence de phosphates de potassium. Les noyaux et les membranes ont été éliminés.

Après huit jours de traitement, nous constatons que la cyanose des muqueuses est moins marquée, que le poulx est normal et bien frappé, que le premier bruit du cœur est augmenté.

Dans l'urine, il n'y a plus d'albumine.

A l'électrocardiogramme, en D1, P est mieux visible, S toujours absente, avec le raccordement supérieur, T légèrement négative ;

En D2, comme en VR, il y a toujours le raccordement supérieur,

En D3, P est normale,

En VL, P est toujours invisible ; Q est moins profonde,

En VF, P est négative, pointue, profonde.

En conclusion, les extraits de cœur ont eu une efficacité certaine, et leur action a été très rapide, inotrope positive surtout.

CONCLUSIONS

Dans cette rapide étude, nous avons d'abord cherché à mettre en évidence les principales particularités du fonctionnement du muscle cardiaque, après un rappel des aspects biochimiques de la contraction du muscle strié. Le métabolisme du myocarde est strictement aérobie. La voie d'Embden-Meyerhof et le cycle de Krebs sont prépondérants et même exclusifs.

Le myocarde s'adapte à des états aussi particuliers que le diabète, l'hypoglycémie ou la lactacidémie parce qu'il est capable d'utiliser les glucides et leurs métabolites avec une aussi grande facilité que les lipides, voire les corps cétoniques ou les amino-acides, simplement en fonction de l'apport artériel de ces éléments.

Nous avons ensuite essayé de montrer l'influence des concentrations ioniques intra et extra-cellulaires sur la polarisation et, tout compte fait, sur le fonctionnement du myocarde, d'apprécier les actions hormonales qui dérèglent directement l'activité métabolique de la fibre, de voir le rôle important des vitamines en tant qu'activateurs d'enzymes indispensables et l'effet, précisément, de ces dernières. Dans la mesure où nous en avons quelques-unes, nous avons résumé nos connaissances sur le mode d'action intime de certains médicaments couramment utilisés en clinique cardio-vasculaire.

Enfin, nous pensons que certaines cardiopathies — en particulier la myocardose et la myocardite à évolution chronique — sont dues à des troubles, des viciations, du métabolisme du myocarde. Les altérations sont initialement réversibles ; elles peuvent ensuite verser dans la pathologie organique et aboutir au « cœur sénile ». Dans une partie expérimentale, nous avons donc utilisé sur différents cardiopathes, soit des vitamines,

soit des substances intermédiaires du Cycle de Krebs (les aspartates de différents ions), soit des extraits totaux de cœur frais.

Quand les troubles engendrés par l'insuffisance cardiaque ne sont pas irréversibles, les résultats obtenus sont encourageants et ils nous invitent à prolonger notre effort.

**Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
R. FLORIO.**

**Vu : LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE.
R. FLORIO.**

**Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
J.-F. CIER**

**Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
R. FROMENT.
PROFESSEUR
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.**

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 1^{er} Juin 1964.

**LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS**

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRICH (E.). — *Wiener klinische Wochenschrift*, 1940, 53, 16, 935.
- ALBRICH (E.). — *Ann. Intern. Méd.*, 1958, 49, 271.
- ANGELINO (P.-F.) et coll. — *Presse Médicale*, 1961, 69, n° 16, 728.
— *Minerva Medica*, 1962, 1, 727.
- APPEUE (M.). — *Bull. Head Nat. Med.*, 1962, 146, 3-4, 66.
- AUDIER (M.), GALIMIER (L.), RAYBAUD-ARNOUX (E.). — *G.M.F.*, 1962, 69, 10, 1651.
- AUDITORE (J.-V.) et MURRAY (L.). — *Archives internes de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1963, 145, 1-2, 137.
- AXELSSON (J.) et BÜLBRING (E.). — *J. Physiol.*, Londres, 1960, 153, 30 P.
— » » 1960, 153, 8 P.
- BACQ (Z.-M.). — *Handbuch der Experimentellen Pharmacologie. Ions alcalino-terreux, Tome I ; Systèmes isolés. 1 volume. Springer-Verlag. Berlin, 1963.*
- BARBACCIA (F.) et ROVELLI (F.). — *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*. 1962, vol. 96, n° 3, 342.
- BARNES (Rh.), MACKAY (E.-M.), MOE (G.-K.), VISSCHER (M.-B.). — *Am. J. Physiol.*, 1938, 123, 272.
- BARDIN (P.). — *Q.S.*, 1963, 14, 7.
- BASSET et MOINS. — *Arch. Mal. Cœur*, 1961, 1574.
- BENAIM (M.). — *Concours Médical*, 1964, 6, 873.
- BENDA (L.) et MOSER (K.). — *Wiener med. Wchnschr.*, 1963, 113, 173.
- BERNIER (J.-J.) et PAUPE (J.). — *C.M.*, 1962, 40, 5168.
- BING (R.-J.). — *Harvey Lectures, Series L*, 1954, 27.
— *Presse Méd.*, 1958, 66, 45, 1015.
- BING (R.-J.), SIEGEL (A.), VITALE (A.), BALBONI (F.), SPARKS (E.), TAESCHLER (M.), KLAPPER (M.) et EDWARDS (J.). — *Am. J. Med.*, 1953, 15, 3, 284.
- BING (R.-J.). — *Myocardial metabolism. Circulation*, 1955, 12, 4, 635.
- BIRO (N.-A.) et MÜHLRAD (A.). — *Acta Physiol. Acad. Sci Hung.*, 1960, 18, 8510.
- BLACKMAN (N.-S.) et KOLOGLU (Y.). — *New York State J. Med.*, 1961, 61, 18, 3079.
- BLAJAN (L.). — *La vitamine E dans le traitement des affections cardiovasculaires chez le Cheval et le Chien. Thèse Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 1948.*

- BOFFI (L.) et MASSINO (C.). — *Sperimentale*, 1958, 108, 1, 81.
- BOISSIER (J.-R.). — *Presse Médic.*, 1959, 67, 34, 1395.
- BORN (G.-V.-R.) et BÜLBING (E.). — *J. Physiol.*, Londres, 1956, 131, 690.
- BORDET (F.). — *P.M.*, 1963, 71, 45, 2170.
- BOUVRAIN (Y.), et BAYLON (H.). — *P.M.*, 1963, 71, 35, 1716.
- BRETSCHNEIDER (J.). — Zur pathologie und pathogenese der sogenannten endocarditis valvularis chronica fibrosa des hundes. *Thèse Dr Vet.*, Giessen, 1962.
- BROUSTET (P.), BRICAUD (H.), GAZEAU (J.), CABANIEN (J.) et HOUTOU — *P.M.*, 1955, 63, 1761.
- BUHEL (L.) et LÉVY (J.). — *Thérapie*, 1956, 11, 5, 821.
- BÜLBING (E.). — Biophysical changes produced by adrenaline and noradrenaline. Ciba Foundation Symposium : adrenergics mechanisms, 1 vol, J. et A. Churchill Ltd, London, 1960.
- CARVALHO (A.-P. DE) et LANGAN (W.-B.). — *Am. J. Physiol.* 1963, 205, 2, 375.
- CASANOVA (J.). — *Algérie Médicale*, 1955, 59, 517.
- CAVERT (H.-M.) et JOHNSON (J.-H.). — *Am. J. Physiol.* 1956, 184, 582.
- CÉLICE (J.), PLAS (F.), DUCHESNAY (G.) et LEMONNIER (Mme). — *Thérapie*, 1958, 13, 4, 561.
- CÉLICE et Coll. — *Soc. de Thérapeutique*, Séance du 19 décembre 1956.
- CHAILLEY-BERT (P.). — *Bull. Soc. d'Hygiène Alimentaire*, 1963, Vol. 51, 1-2-3, 13.
- CHAILLEY-BERT (P.) et PLAS (F.). — *Physiologie des activités Physiques*, 1 vol. J.-B. Baillière et Fils, Paris 1962.
- CHAIN (H.). — *Rev. Prat.* 1964, 14, 5, 567.
- CHAUCHARD (P.). — *Revue Scientifique*, 1941, 79, 620.
— *Revue Scientifique* : 1948, 86, 87.
- CHAUCHARD (B. et P.) et MAZOUÉ (H.). — *C. R. Soc. Biol.* 1952, 146, 1550.
- CLARK (A.-I.) et DALY (I. de B.). — *J. Physiol.* 1921, 54, 367.
- CORBUNOVA (Z.-B.) et Coll. — *Terapeutices Arfeiv.* 1960, 32, 8, 50.
- COTTEREAU (Ph.). — *Colloque Soc. Vét. et Méd. Comp.*, Lyon, 9 déc. 1956.
— *Bull. Soc. Vét. Lyon*, 1956-1957, 3, 297.
- CRAWLEY (C.-J.) et SWENSEN (M.-J.). — *Am. J. Vet. Res.*, 1963, 24, 103, 1271.
- CRETIN (J.). — Les Sympathomimétiques et la nutrition myocardique. *Thèse Méd. Lyon*, 1963, Vitte éd.
- CRUICHSANK (E.-W.-H.) et KOSTERLITZ (H.-W.). — *J. Physiol.*, London, 1941, 99, 208.

CRUICKSHANK (E.-W.-H.) et SHRIVASTA (D.-L.). — *Am. J. Physiol.*, 1941, 92, 208.

CRUICKSHANK (E.-W.-H.) et STARTEEP (C.-W.). — *J. Physiol.*, London, 1934, 81, 153.

DALAYEUX (J.). — *Presse Méd.*, 1962, 70, 8, 381.

DALL et BUCHANAM. — *Lancet*, 62, 2, 8.

DARRASPEN (E.), FLORIO (R.) et JOUBERT (L.). — Les sérums salés en Médecine vétérinaire. Vigot Frères Edit., Toulouse, 1949.

DAUCHY (F.). — *Gaz. Méd. F.*, 1964, 671, 3, 579.

DELAHAYE (J.-P.), DESCOURS (C.), APPEAU (A.) et BARBIER (Y.). — *Revue Lyonnaise de Méd.*, 1962, 11, 19, 1231.

DELOT (J.). — *G.M.F.*, 62, 24, 44.

DETLI (L.) et BING (R.-J.). — *Circ. Res.*, 1956, 4, 5, 519.

DOUMER (E.). — *P.M.*, 1939, 1, 161.

MC DOWALL (R.-J.-S.), MUNRO (A.-F.) et ZAYAT (A.-F.). — *J. Physiol.*, 1955, 130, 615.

MC DOWALL (R.-J.-S.) et ZAYAT (A.-F.). — *J. Physiol.*, 1952, 117, 75 P.

DREYFUS (J.-C.) et SCHAPIRA (G.). — Les syndromes biochimiques musculaires. Le muscle : Etude de Biologie et de Pathogénie ; Colloque de Royaumont, 1952, 235.

DUCHESNAY (G.). — *Bull. Médical*, juillet 1959, 147.

DUBOIS-REYMOND (E.). — Untersuchungen über thierische Electricität. C. Reinier, Berlin, 1848.

ELLESTAD (J.) et OLSON (W.). — *J. Am. Méd. Assoc.*, 1956, 161, 49.

ELLIS (S.). — *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1952, 104, 396.

d'ESHOUGUES (J.-R.) et Coll. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 958.

EVANS (J.-R.), OPIE (L.-H.) et SLIFF (J.-C.). — *Am. J. Physiol.*, 1963, 205, 4.

EVANS (C.-L.). — *J. Physiol.*, London, 1914, 47, 407.

FABRE (A.). — *P. Méd.*, 1961, 69, 22, 982.

FABRE (R.) et ROUGIER (G.). — *Physiologie Médicale*, 1 vol., Maloine, Paris, 1957.

FEINBERG (H.) et SŒUR MARIE ALMA. — *Am. J. Physiol.*, 1961, 200, 238.

FENN (W.-O.) et COBB (D.-M.). — *Am. J. Physiol.*, 1936, 115, 345.

FESSARE (A.). — Problèmes de structure, d'ultra-structure et de fonctions cellulaires, publiés sous la direction de J. André-Thomas, 1 vol., Masson, Paris, 1955.

FLECKENSTEIN (A.). — Ergebnisse des medizinischen Grundlagenforschung, 1956, 259.

FLORIO (R.). — *Rev. Méd. Vét.*, 1957, 108, 517.

FLORIO (R.) et COTTEREAU (Ph.). — *Soc. Sces Vét. Lyon*, Séance du 7 avril 1957.

- FLORIO (R.). — L'électrocardiographie et l'électroencéphalographie au service de Pharmacodynamie. Conf. Montpellier, *Arch. Fac. Pharm.*, Montpellier, 16 mai 1961.
- FLORIO (R.), DARRASSEN (M.) et GUÉDOT. — *Rev. Méd. Vét.*, 1953, 674.
- FONTAINE (G.). — Action inhibitrice de la visnadine sur la fibre lisse. *Thèse Rennes*, 1961. Expansion Scientifique.
- FOUCQUIER (E.). — *P. Méd.*, 1962, 70, 18, 910.
- FRAUCA (F.), TAGLIAFERRO (E.) et VILLANI (M.). — *Folia Cardiologica*, 1961, 20, 143.
- FREI (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957, 39, Supp. II ; 171.
- FRIEDBERG (C.-K.). — *New England J. Med.*, 1951, 245, 812.
- FROMENT (R.). — Précis de Clinique cardiovasculaire, 1 vol. Masson et Cié, 1962.
- L'action digitalique. *Colloque Soc. F. Biol. Méd.*, 12 nov. 1961.
- GARCIA-PALMIERI (M.-R.). — *Amer. Heart J.*, 1962, 64, 483.
- GAUCHER (M.) et SOUPLET (P.). — *Gazette Médic. F.*, 1959, 66, 1693.
- GAULTIER (M.), FOURNIER (E.) et GERVAIS (P.). — Diagnostic et traitement des perturbations fonctionnelles d'origine toxique. *Synthèses cliniques*, vol. 27, Supplément des Monographies Médicales et scientifiques, n° 107, 1963, 22.
- GENGOUX (P.). — *Annales Méd. Vét.*, 1950, 94, 1.
- GEORGES (A.), PAGE (J.) et DUVERNAY (G.). — *Thérapie*, 1963, 18, 1, 209.
- GERSHOFF (S.-N.). — *Norkin S.A. J. Nutr.*, 1962, 77, 303.
- GERMEYER (E.-F.) et HOLLAND (W.-C.). — *Amer. J. of Physiol.*, 1963, 205, 4.
- GERTLER (M.-M.) et MANCINI (D.). — *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 355.
- GIRARD et Coll. — *Arch. Méd. Gén. trop.*, 1960, 37, 169.
- GLYNN (E.-M.). — *The J. Physiol.*, 1963, 169, 2, 452.
- GOGLIN (G.) et DELAMARE (G.). — *G.M.F.*, 1963, 70, 7, 1305.
- GOODALE (M.). — *Circulation Research*, 1953, 1, 509.
- GOODMANN (L.-S.) et GILMAN (A.). — The Pharmacological Basis of Thérapeutics. 1 vol., 3^e Ed., 1960. The Macmillan C° New-York.
- GOULET (Ph.) et CORABCEUF (E.) et BRETON (Mlle D.). — *C.R. Acad. Sciences*, 1963, 257, 10, 1735.
- GRATZL (E.). — 17^e Congr. Mond. Vét. Hanovre, août 1963. Commun. 8 A, 207, 2, 1073.
- GROZDJAK (J.). — *Arch. Int. Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1963, 145, 1-2, 190.
- GRUDA (J.), KAKOL (I.) et RZYSKO (Cz.). — *Bull. Acad. Polon. Sces*, 1960, 8, 129.
- GUDBJARNASON (S.), TÉLERMAN (M.) et BING (R.-J.). — *Amer. J. of Physiol.*, 1964, 206, 2, 294.

- GUILLEMAN (P.). — *Rev. Prat.*, 1958, 8, 15, 1662.
- GULLICKSON (T.) et CALVERLEY (C.). — *Science*, 1946, 104, 312.
- GYORGY GABOR et BELA SARY. — *Münch Med. Wechnschr.*, 1962, 104, 1399.
- HACKEL (D.-B.). — *Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 1135.
- HALLER (P.-H.). — *Arzneimittel Forschung*, 1963, 13, 887.
- HARVIER (H.). — *Rev. Prat.*, 1952, 9, 2177.
- HASHIMOTO (K.). — *Japan J. Physiol.*, 1961, 11, 212.
- HAZLEWOOD (R.-L.) et ULLRICK (W.-C.). — *Am. J. Physiol.*, 1961, 200, 999.
- HELMAN (J.). — *Nature (Lond.)*, 1955, 175, 4448, 212.
- HERAUD (G.). — *P.M.*, 1960, 68, 51, 1938.
- HENRY (M.). — *Revue Pathol. gén. et Physio clinique*, 1962, 25, 177.
- HERCUS (V.-M.), MC DOWALL, MENDEL (D.). — *J. Physiol.*, 1955, 129, 177.
- HIROMASA MATSUBARA. — *Circulation journal Japanese*, 1962, 26, 1, 27.
- HOLLAND (W.-C.) et Coll. — *Am. J. Physiol.*, 1952, 170, 339.
- HOREAU (J.) et Coll. — *Sem. Hôp. Paris*, 1962, 38, 848.
- HOUSSAY (B.-A.), MAREUZI (A.-D.), GERSCHMANN (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 124, 383.
- HOUSSET (E.) et LEDUC (X.). — *P.M.*, 1963, 71, 7, 333.
- HUPERT (V.) et BOYD (J.). — *Bull. New York College Flower and Fifth Ave hospitals*, 1955, 18, 5.
- HUXLEY (M.-E.). — *Endeavour*, 1956, 60, 15, 177.
- HUXLEY (A.-F.) et NIEDERGERKE (R.). — *Nature*, Londres, 1954, 173, 971.
- HUXLEY (A.-F.) et TAYLOR (R.-E.). — *J. Physiol.*, 1955, 130, 49 P.
- JACQUOT (M.), LE BARS (H.), SIMONNET (H.), LEROY (A.-M.) COURVOISIER (R.), WEBER (M.). — *Nutrition Animale*. 2 volumes, J.-H. Baillière et Fils Ed.
- JAF (H.-L.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1953, 151, 716.
- JANTZ (H.). — *Nervenarzt, Berlin*, 1947, 18, 360.
- JOURDAN (F.) et FAUCON (G.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1961, 155, 4, 796.
- JOUE (A.) et DELAGE (M.). — *P.M.*, 1961, 69, 1423.
- JOUE (A.), SERRADIMIGNI (A.) et FERRARI (D.). — *Rev. Athérosclérose*, 1961, 3, 2, 41.
- KANTHER. — *Munchener Med. Wochenschrift*, 1962, 104, 1, 40.
Cité par Fouquier (E.).
- KLEIN (R.-L.). — *Am. J. Physiol.*, 1963, 205, 2, 370.
- KLEPPING (J.), BRIET (S.), DIDIER (J.-P.). — *Thérapie*, 1962, 191, 207, 1.
- KREMERY (V.), ZHECHOVCOVA (E.). — *Veter. Casopis*, 1960, 9, 2, 206.

- KUCHER (E.). — *Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin*, 1963, 18, 6, 251.
- KUNZE (K.) et Coll. — *C.R. Acad Sciences*, 1961, 253, 5, 904.
- KUTSCHERA (W.) et PERGER (F.). — *Ass. Médecins*, 1957, 47, 330.
- LABADIE (P.). — *Rev. Prat.*, 1963, 13, 30, 3658.
- LABORIT (H.). — *Résistance et soumission en physio-biologie*. 1 vol., Masson et C^o, 1954.
- LABORIT (H. et G.). — *Excitabilité neuro-musculaire et équilibre ionique. Intérêt Pratique en chirurgie et en hibernothérapie*. 1 vol., Masson et C^o, 1955.
- LABORIT (H.). — *Thérapie*, 1957, 12, 846.
- *Agressologie*, 1961, 2, 5, 439.
- *Agressologie*, 1962, 3, 329.
- *P.M.*, 1963, 71, 1, 2.
- *P.M.*, 1963, 71, 8, 387.
- *P.M.*, 1964, 72, 8, 488.
- LABORIT (H.), BRUE (F.), JOUANY (X.), WEBER (G.). — *Presse Médic.*, 1961, 69, 16, 717.
- LABORIT (H.) et BRUE (F.). — *Presse Méd.*, 1962, 70, 19, 917.
- LABORIT (H.) et HUGUENARD (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 3, 503.
- *P. M.*, 1956, 26, 605.
- LABORIT (H.), LETERRIER (F.) et BRUE (F.). — *P.M.*, 1963, 71, 8, 387.
- LABORIT (H.), MOYNIER (R.), TREZBSKI (A.), GRUOT (G.) et BARON (C.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 1383.
- *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 1094 et 1359.
- LAMARCHE (M.) et TAPIN (M.). — *C.R. Soc. Biol. Nancy*, 1961, 155, 2, 377.
- LAMARCHE (M.), ROYER (R.) et BAS (M.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 12, 2099.
- LAMARCHE (M.), TAPIN (M.) et ROYER (R.). — *Thérapie*, 1962, 17, 935.
- LARCAN (A.). — *Agressologie*, 1963, 4, 387.
- LARCAN (A.) et HURIET (C.). — *P.M.*, 1961, 69, 44, 1909.
- LAUSTELA (E.) et TALA (P.). — *Annales chirurgiae e Gynaecologiae Fenniae*, 1963, 52, 2, 224.
- LECOQ (R.). — *Thérapie*, 1952, 5, 7, 431.
- LEHNINGER (A.-L.). — *J. Biol. Chem.*, 1946, 165, 131.
- LENÈGRE (J.). — *Rev. Prat.*, 1963, 13, 4, 349.
- LÉQUINE (J.). — *Rev. Prat.*, 1952, 2, 14.
- LESBOUYRIES (G.) et CHARTON (A.). — *Rec. Méd Vét.*, 1947, nov., 529.
- LIOT (F.), GOULON (M.), MERCIER (J.-N.). — *Pres. Médic.*, 1963, 71, 36, 1741.

- LORBER (V.) et COOK (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1955, 215, 823.
- LOUBATIÈRES (A.). — In *Actualités Pharmacologiques*, Masson et C^o 3^e série, 1951, 69.
- *Thérapie*, 1952, 8, 2, 151.
- LOVE (W.-J.) et O'MEALLIE (L.-P.). — *Am. J. Physiol.*, 1963, 205, 2, 382.
- LOWY (R.). — *Biologie Médicale*, 1959, 48, 6, 559.
- LUCET (P.). — *Concours Méd.*, 1963, 18, 2859.
- MACREZ (C.) et PY (J.). — *Thérapie*, 1963, 18, 4, 807.
- MACREZ (C.) et PAUTRAT (J.). — *Thérapie*, 1963, 18, 1065.
- MAKINSON (D.-H.), OLCESKY (S.), STONE (R.-V.). — *The Lancet*, 1948, 254, 6490, 102.
- MANDEL (P.) et KEMPF (E.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 4, 791.
- MANRIQUE (J.). — *Analyse de Prensa Médica Argentina*, 1953, 40, 877.
- MANRIQUE (J.). — *Semana Médica*, 1952, 100, 692.
- MAREY (J.). — *Du mouvement dans les fonctions de la Vie*. Germer Baillière, Paris, 1868, page 388.
- MARINO (A.), PARISE (A.) et GALDI (R.). — *Arch. Int. Pharmacodynamie et Thérapie*, 1963, 145, 1, 2, 276.
- MASCITELLI-CORIANDOLI (E.), BOLDRINI (R.) et CITTÉRIO (C.). — *Nature*, 1958, 181, 4617, 1215.
- MASINI (V.), CONCINA (B.), RULLI (V.). — *Cardiologia*, 1961, 39, 3, 156.
- MATTEUCI (C.). — *Traité des phénomènes électro-physiologiques des Animaux*. 1 vol., Fortin, Masson et C^o, Paris, 1844.
- MAURICE (M.-P.). — *Journ. Méd. et Chir. Prat.*, 1963, 134, 8, 339.
- MAURICE (M.-P.) et SCEBAT (L.). — *Rev. Prat.*, 1954, 4, 27.
- MECIANI (L.) et BRINA (A.). — *Minerva Medica*, 1962, 2, 3906.
- *Clinica Terapeutica*, 1961, 21, 1.
- *Analyse dans Q.S.*, 1962, 6, 13, 328.
- MÉRCIER (T.) et Collaborateurs. — *Thérapie*, 1961, 16, 5, 701.
- MÉRIEL (P.), GALINIER (F.), SUC (J.-M.), BOUNHOURE (J.-P.). — *Thérapie*, 1964, 19, 2, 487.
- MERLE-LARPENT (E.). — *P.M.*, 1939, page 1110.
- MERLEN (J.-F.). — *Mouvement Thérapeut.*, 1963, 8, 67.
- MICHAUD (J.). — *P.M.*, 1962, 70, 51, 2484.
- MICHON (B.), LARCAN (A.) et GAUCHER (M.). — *Semaine des Hôpitaux*, 1959 39, 100, 56, 3289.
- MICHON (B.) et Coll. — *P.M.* 1962, 70, 19, 921.
- MILLER (H.-I.), GOLD (M.), SPITZER (J.-J.). — *Am. J. Physiol.*, 1962, 202, 370.
- MILNOR (W.-R.). — *Ann. Rev. of Physiol.*, 1962, 24, 169.
- MISSET (R.-L.). — *Contribution à l'étude de la vitamine B6, son emploi chez les carnivores domestiques. Thèse Doctoral Vétérinaire*, Toulouse, 1952.

- MONROE (R.-G.), FRENCH (G.) et WHITTENBERGER (J.-L.). — *Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 1121.
- MOUQUIN (M.). — *Gaz. Méd. France*, 1961, 68, 12, 1583.
- NERI (F.) et Coll. — *Radiob. Lat.*, 1961, 4, 157.
- NEUMANN (M.) et REICH (R.). — *The Am. J. of Cardiology*, 1961, 11, 33, 3439.
- NIEDERGERKE (R.). — *The Journ. of Physiol.*, 1963, 167, 3, 515 et 551.
- NORMAND (J.), LACHÈZE-REY (E.) et FROMENT (R.). — *Lyon Méd.*, 1962, 11, 2, 67.
- NORMAND (J.), VÉDRINE (J.), RESTOY (R.) et ROCHE (L.). — *Lyon Médical*, 1963, 210, 50, 1249.
- OLSON (R.-E.). — *Amer. J. Méd.*, 1961, 30, 5, 692, 707.
- OLSON (R.-E.) et SCHWARTZ (W.-B.). — *Médecine*, 1951, 30, 21.
- OUAHNON (G.). — *Esprit médico-pharmaceutique*, 1962, page 17.
- PANTESCO (L.). — *Pres. Méd.*, 1963, 71, 29, 1463.
- PATEL (J.-C.). — *P.M.*, 1963, 71, 51, 2477.
- PAYSANT (P.) et WOLFF (R.). — *C.R. soc. biol.*, 1952, 146, 1250.
- PELLEGRINI (R.). — *Maroc Médical*, 1963, 42, 463, 969.
- PEREZ (J.-P.). — *Revista Clinica española*, 1960, 76, 387, in Q.S.
- PESTEL (M.). — *P.M.*, 1963, 71, 52, 2547.
- PLAT (J.-C.). — *Le muscle cardiaque chez les équidés. Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Toulouse, 1958.
- POLICARD (A.). — *P.M.*, 1963, 71, 50, 2389.
- *P.M.*, 1964, 72, 11, 615.
- POLONOVSKI (M.). — *Biochimie Médicale*. 1 volume, Masson et C°, 1952, Paris.
- RACINE (M.). — *G.M.F.*, 1956, 63, 3, 207.
- RAVINA (X.). — *P.M.*, 1959, 67, 28, 1170.
- REGAN (T.-J.), FRANK (M.-J.) et LEHAN (P.-H.) et HELLEMS (H.-K.). — *Am. J. Physiol.*, 1963, 205, 4, 790.
- RENNES (C.). — *P.M.*, 1963, 71, 29, 1505.
- RICE (L.-I.) et BERMAN (D.-A.). — *Am. J. Physiol.*, 1961, 200, 727.
- ROBERTS (R.-B.) et ROBERTS (I.-Z.). — *J. of Cel. Physiol.*, 1949, 34, 259.
- ROBERTSON (W.-M.) et PEYSER (P.). — *Am. J. Physiol.*, 1951, 166, 277.
- ROSENBLUETH (A.), ALANIS (J.) et RUBIO (R.). — *Arch. Int. Physiol. Bioch.*, 1959, 67, 2, 276.
- ROSSDALE (P.-D.) et GLENDINNING (S.-A.). — *The Vét. rec.*, 1963, 75, 34, 870.

- ROTHMANN (S.) et YANG (W.-C.). — *Amer. J. of Physiol.*, 1964, 206, 2, 203.
- RUDOLPH (G.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 721.
- SALUTINI (E.). — *Annali della Fac. di Méd. Véter. dell Univ. di Pisa*, 1962, 15, 38, 50.
- SAVY. — *Précis de Thérapeutique Clinique*, 4^e Edition, Tome 2, 1 volume, Masson et C^o, Paris, 1942.
- SCHAPIRA (G.). — *Biochimie des maladies du cœur*. Conférence 9-12-1957.
- SCHLENK (F.) et SNELL (E.). — *J. Biol. Chem.*, 1945 157, 425.
- SCHNATZ (J.-D.). — *Am. J. Physiol.*, 1963, 205, 2, 401.
- SCHULLER (E.). — *P.M.*, 1963, 71, 54, 2635.
- SCRIVER (C.-R.) et HUTCHINSON (J.-H.). — *Pédiatrics*, 1963, 31, 240.
- SELYE (H.) et RENAUD (S.). — *P.M.*, 1958, 66, 6, 99.
- SERRADIMIGNI et Coll. — *G.M.F.*, 1962, 69, 11.
- SÉDILLOT (J.). — *Avenir Médical*, 1956, 53, 177.
- SHELBRUNE (P.-F.), ORGAIN (E.-D.). — *Amer. Journ. Méd. Sci.*, 1963, 245, 304.
- SIMON (K.-A.) et BONTING (S.-L.). — *Arch. Ophtal.*, 1962, 68, 227.
- SKELTON (X.). — *Concours Médical*, 1946, 9.
- SNELL (E.). — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1945, 67, 194.
- SODI-PALLARES (B.), TESTELLI (B.). — *Amer. J. Cardiol.*, 1962, 9, 166.
- SOLLMANN (T.). — *A manual of Pharmacology*-Saunders Ed. London, 1957.
- SPADOLINI (I.) et GIACHETTI (A.). — *J. Physiol.*, 1953, 45, 559.
- STAMLER (J.), PID (R.). — *J.A.M.A.*, 1963, 163, 8, 632.
- STARON (M.). — *Rev. Pathol. Gén.*, 1957, 685, 198.
- STAPLETON (J.-F.). — *A.M.A. Arch. Inter. Med.*, 1952, 90, 425.
- STEEL (J.-D.). — *The Vet. Record*, 1964, 76, 1, 16.
- STEPHEN HAJDU et SZENT-GYÖRGYI (A.). — *Am. J. Physiol.*, 1952, 168, 171.
- SUTHERLAND (E.-W.) et RALL (T.-W.). — *Adrenergic mechanisms* Ciba Foundation Symposium, J. et A. Churchill Limited, 1960.
- SZENT-GYÖRGYI (A.). — *Les vitamines. Traité de physiologie normale et pathologique*. Tome 12, Masson Editeur, Paris, 1940.
- *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1947, 7, 9, 560.
- *Ad. Cardiol.*, 1956, 1, 6, 5.
- *Contraction in the heart muscle fiber*. 20^e Congrès Intern. Physiol., Bruxelles, 1956.
- TAUGNER (R.), TAUGNER (M.), LOHMULLER (Th.) et FLECKENSTEIN (A.). — *Arch. für experim. Pathol. und Pharmacol.*, Berlin, 1950, 210, 219.
- THERET (M.) et QUEINNEC (G.). — *Recueil Méd. Vét.*, 1964, 140, 3, 177.
- THIÉBAULT. — *Semaine des Hôp.*, Paris, 1960, 36, 537.

- THOMAS (O.). — Les transaminases sériques en cardiologie. Technique de dosages et résultats. *Thèse Doctorat Médecine*, Marseille, 1959.
- THULLIER (J.). — *Concours Méd.*, 1960, 82, 3717.
- TREZBSKI (A.), LEWARTOWSKI (B.). — *Bull. Acad. Sci. Biol.*, 1959, 7, 283.
- TOURNIAIRE (A.), BLUM (J.) et GUYOT (R.). — *P.M.*, 1962, 70, 34, 1642.
- TSUBOY (K.-K.), BUCKLEY (N.-M.), ZEIG (M.-J.). — *Circ. Research*, 1960, 8, 703.
- UTEVSKIL et Collaborateurs. — *Tez. dokl. Tbiliski*, 1961, 180. In *E.M.*, 1962, 15, 11, 5590.
- VACCARI (F.). — *Cuore e circolazione*, 1952, 36, 3, 164.
- VASSALLE (M.), KARIS (J.) et HOFFMANN (B.-F.). — *Amer. J. Physiol.*, 1962, 203, 3, 433.
- VALDECASAS (F.-G.) et SALVA (J.-A.). — *Idem*, 876.
- VALLANCE-OWEN (J.) et ASHTON (W.-L.). — *The Lancet*, 1963, 729, 3, 1226.
- VEYRAT et MACH. — Colloque sur Physiopathol. et traitement insuf. cardiaque. *Lyon Médical*, 1963, 8, 209.
- VIGNON (G.) et Coll. — *Lyon Médical*, 1961, 205, 16, 881.
- VIVIEN (P.). — *Journ. Méd. et Chir. Pratiques*, 1955, 126, 16, 679.
- VU-NGOC-TAN. — La vitamine B1 dans la pathologie et la thérapeutique Vétérinaire. *Thèse Doctorat Vétérinaire*, Toulouse, 1942.
- WADDELL (W.-G.) et HARDMANN (H.-F.). — *Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 1112.
- WALDMANN (S.). — *Am. J. Med. Scient.*, 1953, 225, 39.
- WEINHOUSE (S.), MILLINGTON (R.-H.) et VOLK (M.-E.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, 185, 191.
- WHITEHORN (W.-V.). — *Annual Revue of Physiol.*, 1963, 25, 235.
- WILBRUNT (W.). — New aspects of cardiac glycosides. 3^e Vol. des Proceedings of the 1^o International Pharmacol. Meeting à Stockholm. Pergamon Press Oxford.
- WILLIAM (H.-T.-G.) et C^o. — *Canad. Med. Assoc. Journ.*, 1962, 87, 538.
- WITZGALL (H.). — *Medizinische klinik*, 1961, 56, 1128.
- WOLLENBERGER (A.). — *Journ. Pharmacol. et Exper. Thérapeut.*, 1941, 91, 39, 51.
- *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1953, 219, 408.
- WOLFORTH (J.) et BLUNGART (H.-L.). — *Circulation*, 1960, 21, 218.
- WRIGHT (S.-E.). — *The Metabolism of cardiac glycosides. Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1962.
- ZAYAT (A.-F.) et MAC DOWALL (R.-J.-S.). — *J. Physiol.*, 1963, 120, 13 P.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Aspects biochimiques de la contraction du muscle strié</i>	17
Section I : Transformation des holosides en acide pyruvique	17
A) Formation de G-6-P	18
B) Voie d'Embden-Meyerhof	21
C) Voie des pentoses	24
Section II : Dégradation de l'acide pyruvique	28
A) En anaérobiose	28
B) En aérobie : le cycle de Krebs	29
CHAPITRE II. — <i>Biochimie et physiologie de la contraction du muscle cardiaque</i> (Analogies et différences.)	33
1. Les méthodes d'étude	33
2. Généralités	34
3. Le métabolisme des Glucides	37
4. Le métabolisme des Lipides	41
5. Le métabolisme des Amino-acides	44
6. Perméabilité de la cellule myocardique et équilibres ioniques	48
7. Les hormones	55
8. Les vitamines	63
9. Les enzymes	68

10. Les médiateurs chimiques	72
11. Les digitaliques	72
12. Les autres médicaments cardiotropes	75
CHAPITRE III. — <i>Déductions thérapeutiques et expérimenta- tions cliniques</i>	81
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117

